

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON I

Faculté de médecine Grange-Blanche

---

Année 1980 - N°

75

\*

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE L'ATTEINTE RÉNALE DANS LA  
SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE**

---

( A propos de 38 cas personnels )

**THÈSE**

présentée à

l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD-LYON I  
et soutenue publiquement le 3 Mars 1980  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**JANDOT DIT DANJOU Brigitte née GROS**

née le 11 Novembre 1950 à Paris XVIe

29



UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD—LYON I

Faculté de médecine Grange-Blanche

Année 1980 — N°

\*

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE L'ATTEINTE RÉNALE DANS LA  
SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE**

( A propos de 38 cas personnels )

**THÈSE**

présentée à

l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD—LYON I  
et soutenue publiquement le 3 Mars 1980  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

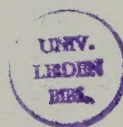
par

**JANDOT DIT DANJOU Brigitte née GROS**

née le 11 Novembre 1950 à Paris XVIe

CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE L'ATTITUDE REINALE DANS LA  
SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Thèse présentée par M. J. L. L. L. L.



THÈSE

Présentée à

l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD (LYON)  
et soutenue publiquement le 24 Mars 1964  
par M. J. L. L. L.

LAUREAT DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité de Médecine Interne

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. E. OUDIN

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALON

- o -

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

- o -

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

MEDECINE : Grange-Blanche : Directeur M. le Professeur P. ZECH  
Alexis-Carrel : Directeur M. le Professeur R. MORNEX  
Lyon-Sud : Directeur M. le Professeur J. NORMAND  
Lyon-Nord : Directeur M. le Professeur Y. MINAIRE (M.C.A.)  
Directeur Honoraire : M. le Professeur BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUE DE READAPTATION : Directeur : M. le Professeur A. MORGON

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. le Professeur C.A. BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. le Professeur P. PARRET

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. : M. le Docteur J.J. COMTET (M.C.A.)

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. le Professeur P. PICARD

PHYSIQUE : Directeur M. le Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur Mme A. VARAGNAT

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur M. le Professeur Y. LEMOIGNE

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur Mlle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur M. A. VILLE (M.C.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M. J. GALLET (Dr. ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur M. le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur M. G. MONNET (Astronome Adjoint)



INTRODUCTION

- Rappel sur la situation
- Historique de la réglementation

PREMIERE PARTIE - LA REGLEMENTATION

CHAPITRE I - LA REGLEMENTATION

- Introduction
- Rappel sur la situation
- Historique de la réglementation

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur G. MOULIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Monsieur le Professeur D. COLOMB

Monsieur le Professeur B. FRANCOIS



- P L A N -

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <u>INTRODUCTION</u>                                                                                               | 1  |
| - Rappel sur la sclérodermie                                                                                      | 5  |
| - Historique de la néphropathie sclérodermique                                                                    | 9  |
| <u>PREMIERE PARTIE : LA NEPHROPATHIE SCLERODERMIQUE</u>                                                           |    |
| <u>DONNEES DE LA LITTERATURE</u>                                                                                  | 11 |
| I - <u>Etiologie</u>                                                                                              | 13 |
| - Fréquence                                                                                                       |    |
| - Degré d'extension de la sclérodermie                                                                            |    |
| - Délai d'apparition de l'atteinte rénale                                                                         |    |
| - Age moyen                                                                                                       |    |
| - Corticothérapie                                                                                                 |    |
| - Grossesse                                                                                                       |    |
| II - <u>Manifestations</u>                                                                                        | 21 |
| - La protéinurie                                                                                                  |    |
| - L'hypertension artérielle                                                                                       |    |
| - L'azotémie                                                                                                      |    |
| - Tableaux cliniques                                                                                              |    |
| - Pronostic                                                                                                       |    |
| III - <u>Histopathologie</u>                                                                                      | 29 |
| - Aspect macroscopique                                                                                            |    |
| - Aspect microscopique                                                                                            |    |
| - Aspect ultra-structural                                                                                         |    |
| - Etude en immuno-fluorescence                                                                                    |    |
| - Lésions rénales dans la sclérodermie :<br>comparaison avec les lésions de l'hyper-<br>tension artérielle sévère |    |
| IV - <u>Etude hémodynamique</u>                                                                                   | 37 |
| - Artériographie                                                                                                  |    |
| - Distribution intra-rénale du flux sanguin :<br>lavage au Xénon 133                                              |    |
| - Technique d'injection - Corrosion d'Uraï                                                                        |    |
| - Altération de la fonction rénale                                                                                |    |
| V - <u>Mesures de la rénine plasmatique</u>                                                                       | 39 |

|                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| VI - Pathogénie .....                                                                                             | 41  |
| - de la sclérodermie :<br>altérations du tissu conjonctif,<br>altérations vasculaires<br>théorie auto-immunitaire |     |
| - de l'atteinte du rein.                                                                                          |     |
| VII - Traitement de la néphropathie<br><u>sclérodermique</u> .....                                                | 44  |
| DEUXIEME PARTIE : DOCUMENTS PERSONNELS .....                                                                      | 45  |
| (Présentation d'une série de 38<br>malades sclérodermiques)                                                       |     |
| I - Matériel et Méthodes .....                                                                                    | 47  |
| II - Observations .....                                                                                           | 55  |
| III - Résultats .....                                                                                             | 107 |
| IV - Discussion .....                                                                                             | 113 |
| CONCLUSIONS .....                                                                                                 | 123 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                               | 127 |

## Introduction



Le but de notre travail est de montrer l'intérêt d'un examen paraclinique relativement simple : la mesure des clairances rénales, dans la sclérodermie systémique.

En effet, l'atteinte rénale dans la sclérodermie, longtemps tenue pour rare, explosive et rapidement mortelle, est maintenant considérée comme une atteinte vasculaire fréquente, précoce, longtemps muette, à évolution progressive.

Cette latence, les travaux les plus récents l'ont montré, masque la présence d'anomalies physiques, artériographiques, fonctionnelles : nous nous proposons, en étudiant la fonction rénale de 38 malades sclérodermiques, de mettre en évidence la fréquence de la néphropathie sclérodermique infraclinique.



## Rappel sur la sclérodermie

La première description de la sclérodermie est due à Carlo CURZIO en 1753 (15). L'atteinte viscérale, décrite par OSLER en 1892 (57), fut retrouvée par des auteurs de plus en plus nombreux et GOETZ, en 1945 (29), proposa pour ces formes diffuses le terme de sclérose systémique progressive.

Les sclérodermies généralisées, très rares chez les enfants, atteignent surtout les adultes entre 30 et 55 ans, avec une nette prédominance pour le sexe féminin (75 % des cas). La sclérodermie semble plus grave chez les noirs.

A/- L'atteinte cutanée de la maladie est évocatrice.

Elle comporte :

1)- Une sclérose du derme, atteignant principalement les mains (sclérodactylie). Cette sclérodactylie complique le plus souvent un syndrome de Raynaud.

La face est également atteinte : effacement des plis et des rides, limitation de l'ouverture de la bouche. Tout le tégument, à partir de ces localisations, peut être envahi dans les formes extensives.

2)- Des télangiectasies observées sur la peau du visage ont une grande valeur diagnostique.

3)- Des remaniements pigmentaires sont fréquents.

4)- Près des articulations des doigts et des coudes peuvent se former des concrétions calcaires, fistulisées ou non à la peau.

5)- L'examen histologique cutané est évocateur sur les lésions déjà anciennes, caractéristiques : il n'a donc pas de grande valeur au début. L'épiderme est aminci, la jonction dermo-épidermique rectiligne, le derme est très dense, épaissi, composé d'épais faisceaux collagènes, comportant de rares cellules conjonctives. Les vaisseaux y ont une paroi épaissie et une lumière réduite, les annexes pilo-sébacées y sont atrophiques.

6)- La forme de sclérodermie de beaucoup la plus fréquente est l'acrosclérose, avec atteinte surtout distale, présence constante d'un phénomène de Raynaud, d'évolution lente. Les formes d'emblée généralisées sont plus rares, les formes aiguës diffuses, débutant sur le tronc, respectant les mains, d'abord oedémateuses puis scléreuses, sont encore moins fréquentes.

B/- Dans ces formes de sclérodermie s'observent des atteintes viscérales qui conditionnent en grande partie le pronostic de la maladie.

1)- L'atteinte digestive est une des plus fréquentes, et comporte :

- une atteinte scléro-atrophique de la langue,
- des déchaussements précoces des dents,
- une atteinte oesophagienne typique, dysphagique, caractérisée par une diminution du péristaltisme des 2/3 inférieurs, se compliquant ensuite de sténose, d'ulcérations, voire de dégénérescence.
- Des manifestations gastro-intestinales moins fréquentes, également caractérisées par une atonie du tube digestif, pouvant se compliquer de syndrome occlusif, ou de malabsorption.

2)- L'atteinte respiratoire est caractérisée par une fibrose interstitielle diffuse, avec trouble de la diffusion alvéolo-capillaire.

3)- L'atteinte cardiaque est assez fréquente, et comporte essentiellement une péricardite, une insuffisance ventriculaire droite, compliquant l'atteinte pulmonaire, et une insuffisance ventriculaire gauche, compliquant l'hypertension artérielle d'origine rénale. L'artérite distale est fréquente.

4)- Les atteintes ostéo-articulaires, à type de polyarthralgies, de polyarthrites chroniques, sont fréquentes. L'atteinte musculaire est sous-jacente à la sclérodermie.

5)- L'atteinte rénale, passée longtemps inaperçue, est l'objet de notre travail.

#### C/- Examens de laboratoire :

Il n'existe pas de signe biologique caractéristique de la sclérodermie. On peut mettre en évidence :

##### 1)- Des signes inflammatoires :

(Vitesse de sédimentation accélérée, anémie discrète).

##### 2)- Des anomalies du métabolisme du collagène :

Augmentation de l'hydroxyprolinurie dans les périodes évolutives de la maladie.

Augmentation des glycosamino-glycans dans les urines.

Métabolites anormaux du métabolisme du tryptoplasme dans les urines.

##### 3)- Stigmates auto-immunitaires :

- Anticorps anti-nucléaires, de type moucheté, à un taux modéré (50 % des sclérodermies), composés le plus souvent d'IgM.

- Hypergammaglobulinémie dans 1/3 des cas.

- Un facteur rhumatoïde dans 1/4 des cas.

D/- Nous verrons que, malgré de nombreux travaux, la pathogénie de la sclérodermie est encore inconnue.



## Historique de la néphropathie sclérodermique

- En 1863, H. AUSPITZ (1) rapporte l'observation d'un sujet âgé de 29 ans, atteint de sclérodermie depuis 2 ans, et mort dans un tableau de céphalées, avec baisse de la vision, et convulsions généralisées.

A l'autopsie, on découvre des reins petits et irréguliers, avec des zones jaunâtres de la taille d'une "graine de chanvre". AUSPITZ conclut à une atteinte rénale compliquant la cachexie, sans rapport direct avec la sclérodermie.

- Par la suite, plusieurs auteurs, en particulier MASUGI et YASHU en 1938 (48), font état de lésions rénales, au cours d'observations isolées d'atteinte rénale dans la sclérodermie.

- Enfin, en 1952, MOORE et SHEEHAN (53), à partir de 3 cas personnels, décrivent les lésions histologiques caractéristiques du rein sclérodermique, qu'ils isolent ainsi des néphropathies des autres collagénoses.

De nombreux cas d'atteinte rénale sclérodermique sont ensuite rapportés, et jusqu'à ces dernières années, les auteurs décrivent sur tout les manifestations brutales et rapidement mortelles :

- SAPORTA (69)
- RODMAN (63)
- STONE et FISHER (74).

- Actuellement, des formes cliniques moins sévères sont mises en évidence, grâce aux examens paracliniques plus précis et plus sophistiqués, ainsi que des formes latentes (CANNON-12).

Par ailleurs, l'étude très précise de la néphropathie sclérodermique permet une meilleure approche de la physiopathologie de la maladie sclérodermique.

## PREMIERE PARTIE

**La néphropathie sclérodermique**

**Données de la littérature**



## I - Etiologie

### I. FREQUENCE DE L'ATTEINTE RENALE DANS LA SCLERODERMIE

Dans la littérature, les fréquences rapportées varient considérablement (5 à 100 %), ceci parce que le choix des critères définissant la néphropathie sclérodermique n'est pas le même d'un auteur à l'autre.

#### 1. Critères cliniques et/ou biologiques simples

- Les premiers travaux ne prenaient en compte que les défaillances rénales foudroyantes, bien caractéristiques de la maladie sclérodermique, mais heureusement rares.

- puis on s'est aperçu qu'à côté de ces tableaux dramatiques existaient des formes chroniques moins spectaculaires (petite protéinurie).

- plus récemment, les auteurs retiennent l'hypertension artérielle, maligne ou non, qu'ils considèrent comme un signe majeur de la néphropathie sclérodermique.

- BIEGELMAN (6) en 1953 : présente 15 sujets sclérodermiques ; 4 avaient une atteinte rénale (26 %) définie par l'insuffisance rénale.

Mais on retrouve 8 protéinuriques en tout : 53 %.

- PFISTER (60) en 1956 retrouve 49 atteintes rénales cliniques chez 614 sujets sclérodermiques, soit 8 %.

- FARMER (24), en 1960, présente 271 malades : 4 ont une insuffisance rénale (azotémie, albuminurie, hypertension artérielle et microbématurie), soit 1,4 %.

Mais 8 autres patients ont une hypertension artérielle, parfois sévère (4 sur 8 en mourront) qui serait actuellement considérée comme symptôme rénal : donc 12 patients sur 271, soit 4,4 %.

- TUFFANELLI (76), en 1961 : sur 727 cas, retient 19 atteintes rénales (soit 2,6 %) précisées ainsi :  
azotémie avec protéinurie, hématurie, cylindrurie)  
mais 109 malades en tout, soit 15 %, ont une protéinurie.
- FALCK (23) en 1966 : 17 malades, d'une série de 100 (17 %) ont des signes rénaux.
- BIANCHI (5), la même année, présente 27 malades ; 3 ont des signes rénaux (hypertension et insuffisance rénale) et en sont morts (11 %).
- SAPORTA (69), en 1967, présente 3 cas d'atteinte rénale mortelle sur 40 cas de sclérodermie, soit 7,5 %.
- MEDSGER (50) et coll. en 1971, étudient 309 cas de sclérodermie. 16 malades, à l'entrée, 22 autres ensuite (en tout, 12,3 %) présentaient les signes rénaux suivants :
  - . sédiment urinaire persistant
  - . protéinurie supérieure à 3,5 g par 24 h
  - . clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/mn, à 2 reprises
  - . ou insuffisance rénale rapide
 Ils ne mentionnent pas d'hypertension artérielle.
- BENNETT (4) en 1971 : de 67 sclérodermiques, 9, soit 13,4 %, ont une augmentation de l'urée sanguine.
- MEDSGER (51) en 1973, a étudié 358 hommes sclérodermiques. 10,9 % ont une atteinte rénale.

Donc, la néphropathie sclérodermique, représentée classiquement par une insuffisance rénale souvent mortelle, survenait avec une fréquence de 15 % en moyenne.

- En 1974, CANNON (12) élargit la définition de l'atteinte rénale dans la sclérodermie : protéinurie, azotémie, mais aussi hypertension artérielle, et retrouve 45 % d'atteinte rénale dans sa série de 210 sclérodermiques.

- En 1977, OLIVER et CANNON (56) retrouvent un chiffre plus élevé : 60 % sur 84 patients étudiés (ce qu'on peut expliquer par le recrutement effectué dans un service de néphrologie).

## 2. Critères anatomiques

Les lésions rénales découvertes à l'autopsie, ou mieux par la ponction biopsie du rein in vivo, sont beaucoup plus fréquentes que ne le laisse prévoir la clinique.

- LEINWAND (40) en 1954 relève 100 % d'atteinte anatomique (autopsique), mais on ne connaît pas le nombre d'autopsies effectuées, ni la fréquence de l'atteinte clinique in vivo.
- PIPER et HELWIG (61), en 1955 autopsient 31 sujets sclérodermiques : 30, soit 97 %, ont une atteinte rénale histologique, alors que 24/31 avaient une atteinte clinique.
- HEPSTINHALL (33), en 1966, 17 fois sur 40 autopsies, retrouve des lésions rénales caractéristiques (42 %).
- d'ANGELO (16) en 1969 effectue 58 autopsies de sujets sclérodermiques, qu'il compare à 56 autopsies de sujets non sclérodermiques du même âge et du même sexe, morts dans le même hôpital : 53 % avaient des lésions rénales dans le premier groupe ; 9 % seulement dans le groupe témoin.
- JENSEN (36) en 1971 : sur 28 cas mortels de sclérodermie : 19 ont été autopsiés :
  - 4 n'avaient aucune lésion rénale (et n'avaient eu aucun signe clinique)
  - 15 avaient des lésions rénales (soit 79 %) :
    - 5 n'avaient pas eu de signes cliniques
    - 6 avaient eu une albuminurie
    - 1 avait eu une augmentation de la créatininémie
    - 3 avaient eu une insuffisance rénale aiguë.

- CANNON (12), en 1974, pratique l'autopsie de 40 sujets sclérodermiques : 17 sur 40 étaient morts de défaillance rénale et 90 % des autopsies avaient des lésions rénales caractéristiques.
- SABANDO (66) en 1975, pratique l'examen anatomique de 18 sujets sclérodermiques :
  - 17 fois par biopsie rénale in vivo
  - 1 fois par autopsie.
 Ces 18 sujets n'avaient pas de lésions cliniques rénales, ni hypertension, ni signes biologiques rénaux :
  - 2 résultats sont normaux ;
  - 1 biopsie a été insuffisante ;
  - 15 fois : atteinte rénale caractéristique (83 %).

La moyenne est alors de 78 % d'atteinte rénale anatomique contre, on le rappelle, 15 à 45 % d'atteinte rénale clinique.

## II. AUTRES FACTEURS ETIOLOGIQUES

### 1. Degré d'extension de la sclérodermie

La sclérodermie est systémique ("sclérose systémique progressive") et d'autres viscères sont déjà atteints lorsque débute la néphropathie.

Pour CANNON (12) : peau : 88 %  
                   syndrome de Raynaud : 78 %  
                   atteinte digestive : 50 %  
                   pulmonaire : 35 %  
                   cardiaque : 25 %  
                   ostéoarticulaire : 24 %

- Pour MARKS et HOLTI (47) : il n'y a pas de néphropathie sclérodermique isolée (sur 23 malades).
- De même, JENSEN (36) : la néphropathie n'est jamais le symptôme initial (98 malades).

Cependant, BIEGELMAN (6) et HAMBURGER (31) présentent chacun 1 cas où la néphropathie serait apparue avant les autres signes de la sclérodermie.

2. La néphropathie sclérodermique débute assez tôt dans le cours de la maladie :

4, 5 ans pour OLIVER (56)

2, 3 ans pour CANNON (12)

3. Âge moyen du malade lorsque survient l'atteinte rénale :

46,5 ans pour CANNON (12)

42 ans pour OLIVER (56)

4. Il y a plus de femmes que d'hommes, de blancs que de noirs, mais les chiffres sont les mêmes que pour la sclérodermie dans son ensemble :

4 femmes pour 1 homme

77 blancs pour 23 noirs

(CANNON) (12).

### III. CORTICOTHERAPIE

La corticothérapie est un facteur d'aggravation très discuté.

-- Plusieurs auteurs rapportent des cas troublants d'aggravation brutale, voire de déclenchement d'une défaillance rénale, qui se sont produits très peu de temps (quelques mois ou quelques jours) après l'introduction d'une corticothérapie :

BARTELS (3)

LUNSETH (44)

KHOO et STUMPS (39)

TUFFANELLI et WINKELMAN (76)

JENSEN (36)

RODAN (64)

La dose reçue par le malade semble ne pas avoir d'importance.

- Mais les mêmes auteurs reconnaissent que ce tableau d'aggravation brutale en quelques jours peut se produire sans corticothérapie. D'ailleurs, il a été décrit avant l'ère des corticoïdes (MOORE et SHEEHAN, (53)).

- De plus, une corticothérapie a été administrée à des sujets qui avaient des lésions histologiques, sans qu'une aggravation clinique se soit observée : d'ANGELO, cité par LONGY (43).

- D'après JENSEN (36), la durée de survie moyenne d'un sclérodermique est la même avec ou sans corticothérapie, c'est-à-dire 7 ans.

- CANNON (12) présente 50 sujets sclérodermiques hypertendus (l'hypertension artérielle étant reconnue comme symptôme rénal) :

- 33 sur 50 n'ont jamais reçu une corticothérapie ;
- 17 sur 50 en ont reçu une : 3 seulement dans les 3 mois précédant l'apparition de l'hypertension artérielle.

Il conclut que dans la majorité des cas, l'apparition de l'hypertension artérielle est indépendante de la corticothérapie.

Donc, le problème n'est pas tout à fait résolu : les lésions et les signes rénaux ne sont pas dûs à la corticothérapie. Mais nous verrons que l'état rénal du sclérodermique reste longtemps un état d'équilibre entre d'une part des lésions organiques, d'autre part un spasme fonctionnel. La corticothérapie, agissant sur l'élément fonctionnel, peut écrouler cet équilibre (RODNAN, (63)).

#### IV. ROLE DE LA GROSSESSE

La sclérodermie est une cause de grossesse à haut risque (SLATE et GRAHAM, (72).

La grossesse est un facteur d'aggravation, voire de déclenchement de la néphropathie sclérodermique.

KARLEN et COOK (37)

WOODHALL (83).



## II - Manifestations

Actuellement, on reconnaît 3 symptômes majeurs à la néphropathie sclérodermique : protéinurie, azotémie, hypertension (CANNON, 12 ; OLIVER, 56 ; DICHOSO, 20).

Nous citerons les fréquences observées par CANNON, qui a étudié 210 malades suivis sur 20 ans à une consultation de dermatologie ou de rhumatologie.

Les chiffres cités par OLIVER seront également mentionnés, mais le recrutement des malades, dans un milieu néphrologique, les fait varier de façon nette.

### 1. La protéinurie

- Est pour CANNON le symptôme le plus fréquemment observé de la néphropathie sclérodermique : elle est présente dans 80 % des cas d'atteinte rénale (44 % chez OLIVER).

- Elle est d'abondance faible ou modérée. Le syndrome néphrotique reste exceptionnel :

1 cas de CANNON

1 cas de BOURNE (7)

- Elle est isolée dans 45 % des cas chez CANNON ; 1 seul cas chez OLIVER, soit 4 %.

Elle est associée à une hypertension artérielle : 10 %

à une azotémie sans hypertension : 10 %

aux deux symptômes : 35 %

- Valeur pronostique :

- CANNON : 63 % du groupe des protéinuriques sont décédés au cours des 20 ans d'observation (47 % des protéinuries isolées,

76 % lorsque la protéinurie est associée

à l'hypertension et/ou l'azotémie).

10 % du groupe des malades sans manifestation rénales sont morts dans le même temps.

→ OLIVER : 64 % des protéinuriques meurent dans les 3 ans que dure l'étude, contre 5 % du groupe des non protéinuriques. Le seul patient protéinurique de la série d'OLIVER qui ne soit pas mort n'avait pas d'autre signe rénal.

→ MEDSGER et MASI (51), en 1973, montrent également que la protéinurie affecte gravement le pronostic.

## 2. L'hypertension artérielle

### - Fréquence :

→ CANNON : 53 % des cas d'atteinte rénale ; elle est dans 24 % des cas isolée.

→ OLIVER : 88 % des cas d'atteinte rénale ; dans 54 % des cas elle est isolée.

### - Pronostic

→ CANNON : en 20 ans, 66 % sont morts, dont 1/4 sans avoir présenté d'azotémie.

→ OLIVER : 34 % sont morts, en 3 ans, contre 13 % des normotendus.

### - Formes cliniques de l'hypertension artérielle

Il existe, d'une part, l'hypertension artérielle maligne, d'autre part une hypertension artérielle modérée :

- l'hypertension maligne (RODNAN, 64) : existe

dans 30 % des cas chez CANNON

dans 25 % des cas chez OLIVER

Elle se complique de rétinopathie, de défaillance cardiaque, de convulsions.

Les malades meurent rapidement de défaillance rénale avec oligurie (délai de 2 mois au maximum).

Ceux qui ne sont pas morts ont été binéphrectomisés et subissent des hémodialyses ou reçoivent une greffe rénale.

- l'hypertension modérée, d'apparition moins brutale.

Le pronostic est un peu moins sévère, le délai de survie plus long (44 mois en moyenne pour OLIVER).

Mais le risque de faire une défaillance rénale brutale, parfois déclenchée par une infection, une péricardite, une intervention chirurgicale, persiste.

### 3. L'azotémie

- Elle survient chez 42 % des néphropathiques sclérodermiques de CANNON, ce qui est en concordance avec les résultats d'OLIVER (46 %).

- Alors que toutes les hypertensions malignes sont associées à une azotémie, une azotémie peut survenir chez un sclérodermique normotendu : 1/4 des cas environ pour CANNON et pour OLIVER.

- Formes cliniques : (OLIVER) on distingue :

- une insuffisance rénale aiguë, rapidement évolutive (décès en 2 mois). Elle est oligurique d'emblée, ne s'accompagne ni de lombalgies, ni de fièvre, ni d'hématurie. La tension artérielle peut être normale, élevée modérément, ou élevée de façon sévère. Cette insuffisance rénale aiguë s'accompagne parfois d'anémie hémolytique, de type micro-angiopathie, avec des stigmates de coagulopathie de consommation (RODNAN, 64 - DAYER, 17 - SALYER, 68 - DEVULDER, 19).

- une élévation de l'urée sanguine, en dehors d'une hypertension artérielle maligne :

. 4 patients normotendus

. 4 patients avec hypertension modérée  
sur les 23 azotémiques d'OLIVER.

Cette élévation se produit lors d'épisodes intercurrents (insuffisance cardiaque, hémorragie digestive, déshydratation, infection) ; elle ne s'associe pas à une élévation de la créatininémie et surtout revient à la normale.

#### - Pronostic de l'azotémie

70 % des azotémiques sont morts dans les 3 ans de l'étude d'OLIVER.  
77 % des azotémiques sont morts pendant les 20 ans de l'étude de CANNON, contre, nous le rappelons, 10 % des sclérodermiques sans atteinte rénale.

#### 4. Tableaux cliniques

Pour récapituler ces symptômes, DICHOSO (20) propose 2 tableaux cliniques différents :

a) le premier tableau est celui qui a été décrit dans les premiers rapports sur l'atteinte rénale au cours de la sclérodermie : (CALVERT, 10 - OWEN, FRED et RAMBO, 27 - HANNIGAN et HANNIGAN, 32 - LANSETH et BAKER, 44 - MOORE et SHEEHAN, 53 - RODNAN, 63 - TALBOT et coll., 75 - CHEVALLIER et POULAIN, 14). Tableau que les rapports récents ont confirmé (CANNON, 12 - HAMBURGER, 32 - JENSEN, 36 - KHOO et STUMP, 39 - LEVINE et BOSHELL, 42 - RODNAN, 64 - TUFFANELLI, 76 - VIDT, 79 - OLIVER, 56).

Nous l'avons vu, il s'agit de l'insuffisance rénale aiguë qui est souvent, mais pas toujours, associée à une hypertension artérielle, qui peut être maligne, ou seulement modérée.

Cette insuffisance rénale rapidement mortelle a été décrite plus haut.

Dans la littérature, ce groupe représente 2 à 16 % des sclérodermiques.

b) le second tableau, évoqué par les publications anciennes (BIEGELMAN, 6 - PIPER et MELWIG, 61 - RODNAN, 63) est décrit clairement par les rapports récents (CANNON, 12 - MEDSGER et MASI, 51 -

TUFFANELLI, 76 - OLIVER, 56 - DICHOSO, 20). Il comprend :

- une protéinurie modérée
- et/ou une azotémie modérée
- et/ou une hypertension non maligne.

L'évolution est chronique, mais CANNON (12), OLIVER (56) et MEDSGER (51) l'ont montré, plus courte que chez les sclérodermiques sans atteinte rénale. Ce tableau est présent chez 15 à 77 % de tous les sclérodermiques.

c) enfin, nous verrons qu'il existe probablement un troisième groupe de malades, comme le pense DICHOSO (20), sans signes cliniques, sans protéinurie, sans azotémie, mais qui présentent :

- d'une part, des lésions anatomiques rénales tout à fait caractéristiques (SABANDO, 66 - HUBERMAN et SZYLMAN, 34).
- d'autre part, et c'est une des conclusions de notre thèse, une altération de la fonction rénale mise en évidence par les clairances rénales de la créatinine, de l'urée, de l'inuline (ou du iothalamate marqué) et de l'acide para-aminohippurique (URAI, 78 - MARKS et HOLTI, 47).

##### 5. Pronostic

L'atteinte rénale dans la sclérodermie est de mauvais pronostic (MEDSGER et al., 49 - MEDSGER et MASI, 50 - CANNON, 12 - HEPSTINHALL, 33 ; RODNAN, 65 - BENNETT, 4 - FARMER, 24 - JENSEN, 33 - BIEGELMAN, 6 - SACKNER, 67) :

- Alors que le rein n'est pas l'organe le plus fréquemment touché dans la sclérodermie (l'oesophage, le poumon sont plus souvent atteints), la néphropathie sclérodermique est une cause de décès très fréquente :

Pour CANNON, 10 % des sclérodermiques sans atteinte rénale sont morts pendant les 20 ans de la durée de son étude, alors que 60 %

des sclérodermiques avec protéinurie, azotémie ou hypertension mourant dans le même temps.

- La défaillance rénale est la cause du décès de près de la moitié des sujets sclérodermiques qui ont été autopsiés :

17 sujets sur 40 autopsiés, soit 43 % pour CANNON (12) ;

19 sujets sur 40 autopsiés, soit 47 % pour HEPSTINHALL (33) ;

21 sujets sur 41, soit 51 % pour RODNAN (65).

Pour FARMER (24), 6 décès sur 83 étaient dûs à une défaillance rénale, 29 à une défaillance cardiaque, avec hypertension, ce qui n'exclue pas, au contraire, l'atteinte rénale (en tout, 35 sujets, soit 42 %).

- Les autres causes de la mort, chez les autopsiés :

. de CANNON : poumons : 17,5 % des autopsiés

coeur : 15 %

lésion digestive : 15 %

autres organes : 10 %

. de JENSEN : rein : 13 %

poumon : 45 %

coeur : 13 %

autres : 29 %

- Enfin, le temps moyen de survie lors d'une atteinte rénale est très diminué :

. BENNETT (4) : survie à 6 ans

- avec atteinte pulmonaire : 18 % des sujets

- avec électrocardiogramme anormal : 42 %

- avec atteinte du tube digestif : 51 %

- avec atteinte rénale : 7 %

. CANNON : temps de survie

- après le début d'une hypertension : 13 mois

d'une protéinurie : 7,5 mois

de l'azotémie ou d'une hypertension maligne : 1 mois

- CANNON constate que la mort par défaillance rénale survient plus fréquemment en hiver. (Nous verrons qu'il y a, au niveau du rein, une sorte de phénomène de Raynaud).



### III-Histopathologie

Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre Etiologie, l'atteinte anatomique du rein dans la sclérodermie est très fréquente (80 %).

Les lésions observées par les auteurs sont caractéristiques, qu'elles aient été découvertes par autopsie, ou par ponction-biopsie du rein in vivo.

Depuis MOORE et SHEEHAN (53), l'aspect anatomique du rein dans la sclérodermie est bien connu. D'autres auteurs ont décrit ces lésions : D'ANGELO (16) à partir de 58 autopsies, FISHER et RODNAN (26), RODNAN (65), LEVINE et BOSHELL (42), BIEGELMAN (6), CANNON (12), OLIVER (56), SABANDO (66), DON LAPENAS (21).

#### I. ASPECT MACROSCOPIQUE

- La taille des reins est le plus souvent normale.
- Leur surface est inégale, granuleuse, surélevée de petits nodules pâles, ou rouge foncé.
- La corticale est le siège de petits foyers hémorragiques ou congestifs, véritables infarctus dont il faut souligner le caractère focalisé ; HEPSTINHALL croit que ces infarctus coniformes sont plus petits que le type habituel des infarctus dans le rein.
- La médullaire est intacte.

#### II. ASPECT MICROSCOPIQUE

##### 1. Les lésions sont essentiellement vasculaires

On retrouve l'atteinte vasculaire, à des degrés divers, dans tous les organes touchés par le processus sclérodermique (NORTON, 54 et LONGY, 43).

a) siège

Elles touchent les artérioles et les artères de moyen et petit calibre (entre 900 et 150 microns).

Elles respectent les veines et veinules, les grosses artères (interlobaires, artères arquées de calibre supérieur à 900 microns).

Cependant D'ANGELO (16) observe 14 % de sclérose de l'artère rénale, alors que cette anomalie n'existe que chez 5 % des sujets témoins.

b) aspect des lésions

- La portion proximale des artères interlobulaires et des petites artères arquées est le siège d'un épaissement concentrique de l'intima, d'allure oedémateuse, par surcharge de sa substance fondamentale en matériel mucoïde, dont les affinités tinctoriales (Bleu Alcian - PAS positif faiblement) suggèrent la présence de glycoprotéines et de mucopolysaccharides acides et neutres (FISHER et RODNAN, 26 - CANNON, 12).

La lumière de ces artères ainsi touchées est diminuée de calibre, ou obstruée complètement, avec parfois thrombose.

Dans les zones lésées, la membrane élastique interne est généralement intacte, et les cellules musculaires orbiculaires de la media sont étirées.

Une fibrose adventicielle peut entraîner l'oblitération des capillaires sanguins et des lymphatiques péri-artériels (CANNON, 12 - DON LAPENAS, 21).

- Au niveau du segment terminal des artères interlobulaires et des artérioles préglomérulaires, on observe souvent une nécrose fibrinoïde de l'intima, associée parfois à une prolifération fibroblastique ou une dégénérescence des cellules musculaires. MOORE et SHEEHAN (53) considéraient ces altérations distales comme consécutives aux lésions spécifiques des interlobulaires.

2. Les glomérules présentent des lésions variables, conséquence de l'ischémie

a) les glomérules peuvent être normaux. FISHER et RODNAN (26) estiment qu'il y a 38 % de glomérules normaux.

b) les lésions rencontrées sont les suivantes :  
rétraction ischémique du flocculus au pôle vasculaire du glomérule, plus ou moins marquée, qui aboutit parfois à une hyalinose diffuse (SABANDO, 66).  
Le flocculus est souvent le siège d'une nécrose fibrinoïde segmentaire, qui prolonge celle des artérioles, parfois associée à des thrombi capillaires fibrineux, témoins d'une coagulation intravasculaire locale.

c) d'autres types de lésions sont plus rares :

- accentuation de la lobulation du flocculus, avec collapsus et épaississement des anses qui réalise un aspect proche des glomérulonéphrites lobulaires (JANIN, 35), de nature ischémique cependant.

- les membranes basales glomérulaires plicaturées, ou épaissies peuvent réaliser un aspect en tire bouchon (wire-loop) (HAMBURGER, 31 ; CANNON (12) ; LEVINE, 42 ; RODNAN, 65).

- CANNON observe une prolifération mésangioale dans 1/4 des cas, et dans 7 cas sur 40 un aspect de parois compatible avec celui d'une glomerulonéphrite extramembraneuse.

- le seul malade de sa série présentant un syndrome néphrotique avait un aspect de glomérulonéphrite membrano-proliférative. DEVULDER (19) présente également un cas.

3. L'appareil juxtaglomérulaire est parfois hyperplasié (CANNON, 12 ; STONE, 74), ce qui a fait supposer son rôle dans les aggravations brutales par l'intermédiaire de la rénine.

Ailleurs, il est peu modifié ou bien nécrosé de façon parallèle aux lésions artérielles et glomérulaires.

4. Les tubules ne présentent pas de lésions spécifiques : les lésions sont probablement le reflet de l'atteinte vasculaire :

augmentation de taille

atrophie

dégénérescence

(CANNON, 12 ; OLIVER, 56).

5. Dans le tissu interstitiel, peuvent exister des zones inflammatoires autour des infarctus, mais elles restent limitées, focalisées (CANNON).

### III - ASPECT ULTRASTRUCTURAL

Les données des examens rénaux au microscope électronique sont assez rares dans la littérature :

PARDO (58), KEANE (38), GYORKEY (30).

#### Les lésions observées :

- épaissement focal ou diffus de la membrane basale des glomérules ;
- élargissement des pédicelles, avec fusion par endroit ;
- hyperplasie des cellules mésangiales ;
- cellules endothéliales irrégulières ;
- dépôts fibrinoïdes dans l'intima des artères interlobulaires ;
- granules lipidiques dans les tubes contournés distaux.

Ont été également observées des particules viruslike comme dans les reins de sujets atteints de lupus érythémateux, et de certaines autres maladies : GYORKEY (30).

#### IV - ETUDE EN IMMUNOFLUORESCENCE

Les études, peu nombreuses, sont divergentes.

- les unes sont négatives (DICHOSO, 20).
- les autres ne révèlent pas d'immunoglobulines, ni de complément, mais surtout des dépôts de fibrinogène, dans les zones vasculaires lésées (FENNEL, 25).
- d'autres retrouvent parfois des immunoglobulines, mais de façon inconstante (VIDT, 79 ; SCOTT, 71).
- des études plus récentes : Mac GIVEN (46), GERBER (28), Mac COY (45), DON LAPENAS (21) ont mis en évidence des dépôts d'immunoglobulines et de complément dans tous les tissus rénaux des sclérodermiques étudiés.

Ces dépôts sont vasculaires et comportent :

- surtout de l'IgM : constamment, en grande quantité
- Ig G et/ou Ig A associées à l'Ig M, inconstamment et en quantité moindre
- des composants du complément : surtout C1q, le plus souvent associé à C3 et/ou C4 (DON LAPENAS, 21).

#### V - COMPARAISON DES LESIONS RENALES DE LA SCLERODERMIE ET CELLES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE SEVERE

A. Les anciennes descriptions (CALVERT et OWEN, 10 ; HANNIGAN, 32 ; MOORE et SHEEHAN, 53, ont suggéré la spécificité des lésions de la sclérodermie.

Puis on s'est aperçu que ces lésions rénales étaient très proches, voire tout à fait semblables, à celles de l'hypertension artérielle maligne (alors qu'elles pouvaient se retrouver dans un rein de sclérodermique normotendu) : HAMBURGER (31), HEPTINSHALL (33), KHOO (39), PARDO (58), RODNAN (63). Des études histologiques en 1958 (FISHER et RODNAN, 26) concluent que ces lésions sont semblables, caractérisées par une endartérite oblitérante interlobulaire s'étendant jusqu'à l'artériole préglomérulaire.

En 1961, FENNEL (25) arrive à la même conclusion.....

En 1974, CANNON (12) présente les points de différence histologique suivants :

1. Fibrose adventicielle autour des artères interlobaires, arquées, et interlobulaires chez les sclérodermiques, mais non chez les hypertendus (DON LAPERAS, 21).

2. La distribution des lésions dans la sclérodermie diffère de celles dans l'hypertension :

les artères interlobulaires sont le plus souvent atteintes dans la sclérodermie.

Ce sont les artères de petit calibre et les artérolas qui sont atteintes dans l'HTA, alors que les artères interlobulaires seraient normales (CANNON). (contrairement aux résultats de FENNEL, 25).

3. L'épaississement intimal est plus mucoïde dans la sclérodermie, plus fibreux dans l'hypertension (DON LAPENAS, 21 ; CANNON, 12). La limitante élastique interne, intacte dans la sclérodermie, est souvent dédoublée dans l'hypertension (DON LAPENAS, 21 ; HEPTINSHALL, 33).

Il y a moins d'occlusion thrombotique dans la sclérodermie que dans l'hypertension. On retrouve une hypertrophie musculaire de la média dans l'HTA (DON LAPENAS) alors qu'elle est plutôt étirée dans la sclérodermie.

4. Les lésions glomérulaires de la sclérodermie : lobulation plus marquée, hypercellularité mésangiale (CANNON), sont différentes dans la maladie hypertensive.

5. L'ischémie corticale et la nécrose focale sont plus marquées dans la sclérodermie qu'habituellement dans l'hypertension.

Malgré ces différences histologiques qui sont d'ailleurs des nuances, CANNON lui-même, avec tous les auteurs, insiste sur les

ressemblances importantes entre les lésions rénales sclérodermiques et les lésions rénales de l'hypertension maligne.

Il faut souligner également que ces lésions rénales retrouvées de façon si caractéristique dans la sclérodermie, sont identiques qu'il s'agisse de sujets normo ou hypertendus. (CANNON : 21 sujets hypertendus, 19 sujets normotendus), ce qui implique donc que les lésions rénales ne sont pas secondaires à l'hypertension artérielle, mais bien intrinsèques.

B. L'immunohistochimie donne des résultats contradictoires en ce qui concerne les différences entre hypertension artérielle et sclérodermie.

DON LAPENAS (21) qui compare 16 sclérodermiques et 12 hypertendus sévères non sclérodermiques retrouve constamment des dépôts d'immunoglobulines (Ig M surtout) et de fractions du complément (C19, C3 et C4) dans les vaisseaux rénaux abîmés de la sclérodermie, alors que dans la même étude les dépôts d'immunoglobulines et de complément sont très inconstants dans l'hypertension et ne concernent pas l'Ig M.

BURKHOLDER (9) avait cependant trouvé chez 5 sujets hypertendus étudiés des dépôts d'immunoglobulines dans les vaisseaux rénaux abîmés.



## IV - Etude hëmo-dynamique

### I. ARTERIOGRAPHIE RENALE

EKELUND (22), LESTER (41), CANNON (12), OLIVER (56), MEANEY (49), WINOGRAD (82).

Elle donne l'image directe des modifications vasculaires et de leurs conséquences tissulaires. Ses résultats sont parallèles au degré d'altération rénale : ainsi, les malades indemnes de signes cliniques ont une artériographie normale. En présence de signes de néphropathie, cliniques ou biologiques, les images artériographiques sont toujours anormales.

Les grosses artères et les artères interlobaires sont normales ou spasmées. La mesure de la pression montre une résistance au flux sanguin, OLIVER, (56).

Les artères interlobulaires sont rétrécies, tortueuses, souvent diminuées de calibre, avec parfois thrombose totale. Le produit de contraste y stagne alors.

Ce néphrogramme est hétérogène, avec çà et là des transparences (multiples foyers de nécrose). Le cortex est d'épaisseur normale. La jonction cortico-médullaire est floue.

Les veines se remplissent lentement et tardivement.

Ces images ne sont pas spécifiques de la sclérodermie : en particulier, se voient dans l'hypertension maligne d'autre origine.

## II. DISTRIBUTION INTRA RENALE DU FLUX SANGUIN (lavage au Xenon 133)

CANNON a utilisé le lavage au xenon 133 en association avec une angiographie rénale sélective pour étudier le flux sanguin intra-rénal chez 17 sclérodermiques.

- le flux cortical est normal chez 2 patients qui n'avaient pas d'atteinte rénale évidente, et qui avaient une artériographie normale.

- par contre, 9 sujets protéinuriques, hypertendus ou azotémiques, mais sans oligurie avaient une diminution significative du flux sanguin cortical.

- les 6 sujets qui restent avaient une insuffisance rénale avec oligurie. La diminution du flux cortical est intense, ou même il n'y a pas de flux du tout.

CANNON démontre que ces anomalies sont en partie fonctionnelles :

- l'induction d'un phénomène de Raynaud (par immersion d'une main dans l'eau froide) entraîne une diminution du flux sanguin cortical chez 1 patient sans atteinte rénale, et chez 3 sur 4 patients, avec atteinte rénale (on rappelle que les défaillances rénales mortelles surviennent plus en hiver qu'en été).

- l'injection d'aminophylline dans l'artère rénale de 4 patients avec atteinte rénale augmente le flux sanguin cortical chez 3 patients.

- l'artériographie est normale chez 3 sujets qui ont un flux cortical rénal diminué.

- l'artériogramme pratiqué sur des reins prélevés par néphrectomie ou à l'autopsie (CANNON) indique que certains rétrécissements observés du vivant des sujets sont absents alors.

Tous ces faits établissent le caractère fonctionnel, en partie, de l'atteinte de l'arbre vasculaire.

### III. LA TECHNIQUE D'INJECTION CORROSION D'URAI (77)

On obtient un moule plastique du réseau artériel du rein en injectant dans les vaisseaux un produit d'une viscosité calculée pour qu'il pénètre jusqu'aux glomérules mais pas au-delà, puis en détruisant le parenchyme par une solution concentrée d'acide chlorhydrique. Urai compare alors un rein sclérodermique à un rein normal.

Dans le rein sclérodermique, les gros vaisseaux sont normalement visibles, mais le tiers environ des artères interlobulaires est absent, témoignant ainsi de l'oblitération complète de leur lumière. Surtout, à peine 2 % des glomérules sont visibles alors que plus de la moitié sont normaux à l'histologie. Ce qui traduit une considérable réduction des deux tiers des artères interlobulaires restantes.

### IV. ALTERATION DE LA FONCTION RENALE

Les lésions vasculaires sont prépondérantes dans le rein sclérodermique ; l'exploration fonctionnelle rénale est une technique assez simple permettant de mesurer cette atteinte vasculaire déjà étendue alors qu'il n'y a pas encore de signes cliniques.

En 1958, URAI (78) montre une réduction significative du flux plasmatique rénal contrastant avec le maintien de la filtration glomérulaire, chez 23 des 25 sujets sclérodermiques.

Si l'on explique la diminution du flux plasmatique au moins en partie par l'atteinte vasculaire anatomique, le maintien de la filtration glomérulaire peut s'expliquer par l'existence d'un spasme compensateur des vaisseaux efférents, post-glomérulaire (URAI). Ceci pourrait expliquer que, malgré des lésions histologiques présentes, il n'y ait pas de signes cliniques, et qu'une décompensation par un mécanisme jouant sur le spasme se passe brutalement.

En 1971, JENSEN (36) obtient 79 % de sujets dont la clairance au PAH est diminuée, alors que 47 % seulement (d'une série de 28) avaient des signes cliniques rénaux.

En 1972, MARKS et HOLTI obtiennent les mêmes résultats : une diminution du flux plasmatique rénal est découverte, alors que les tests usuels de la fonction rénale (albuminurie - urée sanguine) sont normaux. Cette diminution du flux plasmatique rénale, associée à un maintien de la filtration glomérulaire, paraît aux auteurs si commune dans la sclérodermie qu'ils proposent d'en faire un élément de diagnostic positif au début de la maladie sclérodermique, lorsque les signes cliniques sont encore peu nets. (47).

Enfin, N. POZET (JANIN, 35) observe une augmentation de la fraction filtrée chez 23 sur 25 sclérodermiques, dont 3 seulement étaient protéinuriques.

## V. Mesures de la rénine plasmatique

1. Dans l'étude de CANNON (12), 4 patients sclérodermiques sans atteinte clinique rénale, ou avec une hypertension modérée non compliquée, avaient un taux de rénine plasmatique normal.

Par contre, chez 4 autres patients sclérodermiques avec défaillance cardiaque congestive, azotémie ou hypertension maligne, l'activité rénine plasmatique était significativement augmentée.

2. D'autres cas de sclérodermiques, hypertendus sévères avec augmentation de l'activité rénine plasmatique, ont été rapportés : STONE (74), RICHARDSON (62).

3. Une administration de propranolol, inhibiteur de la sécrétion de rénine, a réduit l'hypertension de 2 malades sclérodermiques de BULHER (8) et de 3 malades de WASNER (80).

4. De même, la néphrectomie bilatérale est immédiatement efficace dans l'hypertension maligne de la sclérodermie.

5. Enfin, l'appareil juxta-glomérulaire est parfois hyperplasié (STONE, 74).



## VI-Pathogénie

A. L'étiologie de la sclérodermie et son explication physio-pathologique sont inconnues.

C'est une maladie qui associe d'une part une fibrose du tissu conjonctif, surtout au niveau du derme, et, d'autre part, des altérations vasculaires.

1. Les altérations du tissu conjonctif pourraient être la conséquence d'une augmentation de la fibrillogénèse et d'une augmentation de la synthèse de collagène, qualitativement presque normal. Certains auteurs envisagent au contraire un défaut de catabolisme du collagène par insuffisance en collagénase.

2. Les altérations vasculaires, présentes dans tous les viscères (LONGY, 43) sont pour NORTON (54) à l'origine de la fibrose du tissu conjonctif. Pour d'autres auteurs, les lésions vasculaires et conjonctives pourraient dériver d'une altération primitive du fibroblaste.

3. Enfin, il existe des anomalies d'ordre immunitaire, mais à un degré bien moindre que dans le lupus érythémateux aigu. Ces anomalies, inconstantes dans la sclérodermie, ne pourraient sans doute pas être à l'origine des lésions. On observe fréquemment des auto anticorps, des dépôts d'immunoglobulines dans les tissus, et des maladies auto-immunes associées à la sclérodermie.

B. Au niveau du rein

1. On retrouve, d'une part, les altérations vasculaires, d'autre part, les dépôts d'immunoglobulines ; on ne connaît ni la cause, ni la signification des lésions vasculaires et des dépôts périvasculaires d'immunoglobulines.

2. Des lésions glomérulaires apparaissent au moins en partie, conséquence de l'ischémie due aux lésions vasculaires.

3. Deux faits négatifs :

- il est clair que l'hypertension artérielle n'est pas à l'origine des lésions vasculaires rénales dans la sclérodermie puisque ces mêmes lésions existent en l'absence d'hypertension.
- de la même façon, la corticothérapie n'est pas à l'origine des lésions rénales ; elle peut, au maximum, être un facteur de déséquilibre sur des lésions rénales déjà anciennes.

4. Outre l'atteinte organique vasculaire du rein sclérodermique, il existe de façon indiscutable un élément fonctionnel : suspecté en 1956 par SOKOLOFF (73) qui suggère que la crise de Raynaud pourrait déclencher chez un sujet sclérodermique une vasoconstriction rénale anormale.

Les observations de PIPER et HELWIG (61) sur l'augmentation de la fréquence et sur la précocité de l'atteinte clinique rénale chez les sclérodermiques présentant un syndrome de Raynaud iraient dans le même sens.

Dès 1958, la mise en évidence par URAI (76) de l'abaissement de la clairance du PAH (acide para-aminohippurique), témoin du flux plasmatique rénal, alors que la filtration glomérulaire se maintient, a fait suggérer à l'auteur qu'en plus des lésions préglomérulaires expliquant la diminution du flux plasmatique rénal, il existait un spasme vasculaire après le glomérule qui maintenait une filtration glomérulaire correcte.

En 1961, la technique d'injection corrosion d'URAI (77), puis les expériences artériographiques de CANNON (12), sous aminophylline, ou à l'inverse en induisant un phénomène de Raynaud, confirment l'existence d'une vasoconstriction, élément fonctionnel qui bien sûr passe inaperçu lorsqu'on autopsie les malades et qui majore considérablement les lésions.

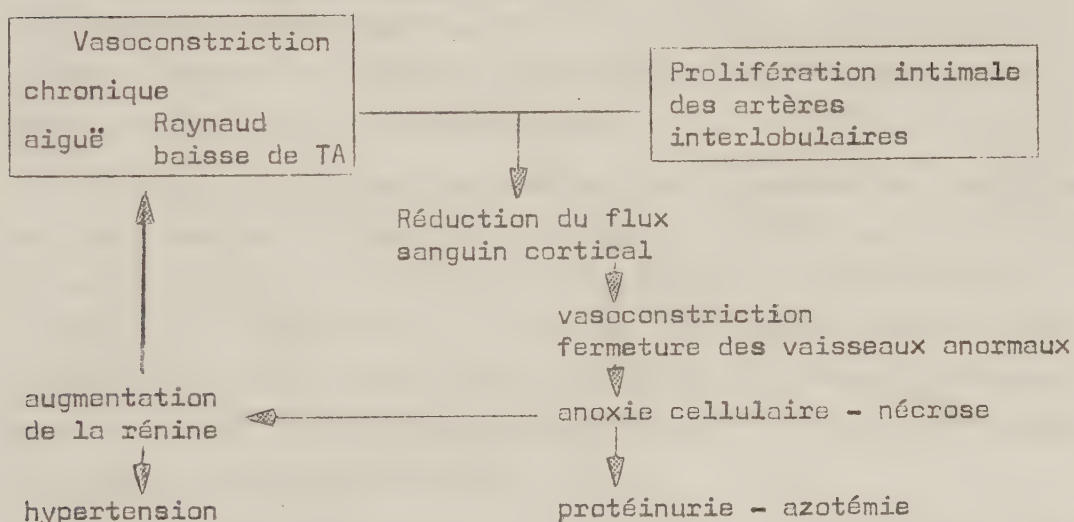
5. A ces deux types d'anomalies, organique et fonctionnelle, s'ajoute l'intervention du système rénine-angiotensine. On a vu que l'activité rénine plasmatique était très élevée en cas d'hypertension sévère et que la binéphrectomie ramenait les sujets à une tension normale (CANNON).

Cette intervention du système rénine-angiotensine serait la conséquence :

- d'une diminution de perfusion rénale due à l'atteinte organique vasculaire ;
- d'une hypotension, retrouvée souvent par CANNON à l'origine des décompensations rénales, due à des facteurs intercurrents, tels une défaillance cardiaque, un épanchement péricardique, une intervention chirurgicale, ou une déshydratation avec infection.

L'augmentation de l'activité rénine plasmatique va être à l'origine de l'hypertension, et d'une aggravation de la vasoconstriction rénale. CANNON pense alors qu'une vasoconstriction importante survenant sur des vaisseaux dont la lumière est déjà rétrécie par l'épaississement intimal, est à l'origine d'une obstruction complète entraînant collapsus, anoxie et infarctus.

#### Schéma d'hypothèse de CANNON :





## VII-Traitement de la néphropathie sclérodermique

Il n'existe pas de traitement spécifique de la sclérodermie et de ses manifestations rénales.

Chez les patients avec atteinte rénale modérée, il semble important de maintenir la pression de perfusion rénale en évitant la déshydratation, les traitements hypotenseurs qui diminuent le flux rénal : le contrôle de l'hypertension avec des médicaments sans action sur la perfusion rénale.

L'insuffisance rénale chez le sujet sclérodermique, avec ou sans hypertension, a un pronostic très sévère; la mortalité est très élevée.

Quelques cas de dialyse ont été tentés avec plus ou moins de succès (CANNON, 12 ; RICHARDSON, 64 ; KEANE et DANIELSON, 38 ; BARKER et FARR, 2 ; MERINO, 52). De 1972 à 1977, OLIVER et CANNON ont traité 11 patients de cette façon : tous, sauf deux qui avaient été binephrectomisés, sont morts en moins d'un mois. Au cours de la dialyse, se pose le problème de l'induration sclérodermique de la peau qui gêne le shunt artério-veineux.

Lorsqu'on se trouve en présence d'une hypertension artérielle maligne associée à l'insuffisance rénale, il existe peu de chances de succès du seul traitement médical : celui-ci associe des hypotenseurs, des inhibiteurs de la rénine, des vasodilatateurs rénaux. WASNER (80) a traité avec succès 3 malades par le seul traitement médical ; en 1978, ils étaient encore en vie, 4, 5 et 10 ans après leur crise d'insuffisance rénale.

Mais bien souvent, seule la binephrectomie peut réduire l'hypertension (CANNON, 12 ; OLIVER, 56 ; CHEIGH, 13).

La transplantation rénale a été pratiquée par quelques auteurs (RICHARDSON, 62 ; KEANE et DANIELSON, 38 : MERINO, 52).

Ce devenir du greffon est intéressant : 4 ans après la greffe, une ponction ne montre que des signes de rejet, sans lésion sclérodermique (OLIVER et CANNON). Mais MERINO et WOODHALL (83) retrouvent des lésions de sclérodermie dans le greffon.

Ces traitements, difficiles, et nécessitant des techniques raffinées dans un centre bien équipé, permettant cependant l'espoir pour les grands insuffisants rénaux de la sclérodermie qui développent leur atteinte rénale de la façon la plus imprévisible.

Cet espoir est d'autant plus grand qu'un certain nombre d'auteurs (WASNER, 8 ; RICHARDSON, 62 ; BARKER, 2 : KEANE, 38) ont remarqué que non seulement ils obtenaient la rémission de l'atteinte rénale, mais également une amélioration nette, voire une guérison des autres signes en particulier cutanés.

## DEUXIEME PARTIE

### **Documents personnels**

Présentation d'une série  
de 38 malades sclérodermiques



## I - Matériel & Méthodes

Notre étude porte sur 38 malades sclérodermiques, 28 femmes et 10 hommes, hospitalisés dans le service de dermatologie du Professeur MOULIN, à l'hôpital de l'Antiquaille, à Lyon, suivis de Janvier 1973, à Décembre 1979.

Chez ces patients, le diagnostic de sclérodermie a été porté sur un ensemble de signes cliniques et paracliniques. Il s'agit exclusivement de sclérodermies systémiques, car nous n'avons pas retenu les sclérodermies localisées (sclérodermie en plaques, morphées disséminées, sclérodermie en bandes).

### 1 - Au Plan cutané :

Dans 36 cas, il s'agit de sclérodermie à type d'acrosclérose, débutant 32 fois par un syndrome de Raynaud.

Dans 2 cas, il s'agit de sclérodermie à début oedémateux, devenant scléreuse, respectant les extrémités ; l'une débutant sur le tronc, l'autre sur les membres.

Nous avons accordé beaucoup d'importance diagnostique, en dehors de la sclérose proprement dite, à l'existence de petites télangiectasies du visage, aux troubles pigmentaires, à la chute des poils, et nous avons recherché avec soin (radiographies, xéroradiographies) les calcifications sous-cutanées.

## 2 - Au Plan viscéral :

Nous avons recherché dans presque tous les cas, par l'interrogatoire, l'examen clinique, et les techniques paracliniques :

- une atteinte ostéo-articulaire (examen clinique et radiographies)
- une atteinte pulmonaire, par la radiographie, l'exploration pulmonaire respiratoire avec spirométrie, étude de la capacité de diffusion du CO, étude des gaz du sang au repos et à l'effort ;
- une atteinte digestive, par les radiographies oesophagiennes, la manométrie, et/ou le radio-cinéma oesophagiens ;
- une atteinte cardiovasculaire : par l'artériographie des membres dans quelques cas, la prise de la tension artérielle, dont les valeurs ne doivent pas excéder 150/90 mm demercure, par la radiographie thoracique, l'électrocardiogramme. Un examen du fond d'oeil a été pratiqué.

## 3 - Au plan biologique, nous avons pratiqué :

- Une numération et formule sanguines.
- Une vitesse de sédimentation sanguine.
- Une recherche de stigmates auto-immunitaires (anticorps anti-nucléaires, immuns-complexes circulants, cryoglobulines, cryofibrinogène).
- Dans quelques cas, un dosage du complément.
- Une électrophorèse et immuno-électrophorèse sanguines.
- Un bilan phosphocalcique.
- Un ionogramme sanguin.

## 4 - Notre travail étant essentiellement l'étude de la fonction rénale au cours de la sclérodermie, nous avons pratiqué :

- Une recherche de protéinurie et de glycosurie.
- Un compte d'Addis, une cytologie et une culture urinaires.

- Un ionogramme urinaire.
- Une électrophorèse et immuno-électrophorèse urinaires.
- Un taux d'azotémie, de créatinémie.

Enfin, nous avons étudié la fonction rénale proprement dite, par le calcul des clairances rénales.

La clairance d'une substance permet d'établir le rapport entre la quantité d'une substance fournie au rein et la quantité éliminée par le rein. Elle définit le volume théorique de plasma que le rein est capable d'épurer totalement, en une minute, de la substance considérée. Elle s'exprime en millilitres par minute (ml/mn).

La quantité complètement épurée du plasma est égale à :

$$C \times P$$

C = volume du plasma complètement épuré

P = concentration dans le plasma

Cette quantité se retrouve intégralement dans l'urine et est égale à :

$$V \times U$$

V = volume d'urines émises en une minute

U = concentration de la même substance dans l'urine.

donc :  $C \times P = V \times U$

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

La détermination des concentrations plasmatiques et urinaires d'une même substance, exprimées dans la même unité, et du débit urinaire, permet de calculer C, clairance d'une substance. L'utilisation de substances uniquement filtrées au niveau du glomérule permet de

déterminer la valeur de la filtration glomérulaire (inuline - iothalamate). La valeur du flux plasmatique rénal est déterminée par la clairance de l'acide para-amino-hippurique (PAH) de façon approximative.

Cet examen des clairances a été effectué, dans un certain nombre de cas, dans le service de néphrologie du Professeur B. FRANCOIS à l'hôpital de l'Antiquaille. Les autres cas ont été examinés dans le service du Professeur TRAEGER, à l'hôpital E. Herriot, par le Docteur N. POZET.

#### 1/- Dans le service du Professeur FRANCOIS

La filtration glomérulaire est mesurée par la clairance à l'iothalamate marqué à l'iode 125.

#### \* Protocole :

Le sujet reçoit, la veille de l'examen, 5 gouttes de        de façon à "saturer" la glande thyroïde : elle ne sera ainsi plus avide d'iode le jour de l'examen.

L'examen débute au temps 0.

Aux temps -75 minutes, -45 minutes et -15 minutes, le sujet boit un verre d'eau.

Il est sondé et reçoit un cathéter veineux, par lequel on recueille le sang.

Au temps 0, il reçoit une injection sous-cutanée d'iothalamate marqué à l'iode 125, et la vessie est vidée.

Aux temps 1, 2 et 3 (30, 60 et 90 minutes après le temps 0) on recueille les urines et on fait une prise de sang. On effectuera ensuite le comptage de la radioactivité sur sang et urines : paramètres P et U.

On mesure la quantité d'urines émises : paramètre V.

Les 3 paramètres nécessaires au calcul des clairances sont ainsi obtenus.

La clairance au PAH, celles de l'urée et de la créatinine endogène sont calculées de la même façon que dans le service du Professeur TRAEGER.

## 2/- Protocole du service du Professeur TRAEGER :

La mesure de la filtration glomérulaire est calculée grâce à la clairance de l'inuline.

Le malade, à jeun depuis la veille au soir, est sondé. Les urines sont recueillies, c'est le temps 0. On met en place une perfusion veineuse, par laquelle on injecte les substances exogènes (inuline - PAH).

Au temps 0, on injecte une dose de charge :

- 0,03 g/kg pour l'inuline
- 0,015 g/kg pour le PAH.

Puis on maintient le taux plasmatique avec une dose d'entretien :

0,04 g/kg pour l'inuline ; 0,03 g/kg pour le PAH.

Les urines sont recueillies pendant le temps de l'épreuve qui est divisé en 2 ou 3 périodes de 20 minutes. On calcule le débit urinaire de chaque période.

Pendant chaque période, on pratique une prise de sang dans lequel on détermine la concentration de la substance dont on calcule la clairance.

On détermine également la concentration urinaire de la même substance, pendant la même période.

On obtient ainsi pour chaque période, le débit urinaire, la concentration plasmatique, la concentration urinaire des substances dont on calcule les clairances : urée, créatinine, inuline, PAH. On aura autant de valeurs de clairance que de périodes : le résultat sera la moyenne de ces clairances.

Dans le même temps, au même endroit, un groupe de témoins, présumés normaux quant à la fonction rénale, a subi le même examen.

\* Dans le service du Professeur FRANCOIS, la moyenne des clairances à l'iothalamate marqué est

$$113,124 \text{ ml/mn} \pm 21,76 \text{ ml/mn}$$

Nous avons pris comme valeur de comparaison en dessous de laquelle les chiffres obtenus sont anormaux la moyenne obtenue diminuée de 2 écart-types, c'est-à-dire 69,6 ml/mn, soit 70 ml/mn, pour la clairance à l'iothalamate.

\* Dans le service du Professeur TRAEGER, la moyenne de la clairance à l'inuline d'un groupe témoin est de 118,5 ml/mn  $\pm$  17,8 ml/mn. Nous avons pris comme valeur de comparaison cette moyenne diminuée de 2 écart-types, c'est-à-dire 82,9 ml/mn, soit 83 ml/mn.

\* De la même façon, en ce qui concerne les clairances au PAH, nous avons pris comme valeurs de comparaison, au-dessous desquelles les chiffres obtenus sont anormaux :

Service du Pr. FRANCOIS : 380 ml/mn

Service du Pr. TRAEGER : 422 ml/mn.

\* Valeurs normales :

- de la clairance à l'urée : 50 ml/mn
- de la clairance à la créatinine endogène :  
75 ml/mn pour une femme  
85 ml/mn pour un homme.

\* Nous avons ramené les chiffres obtenus à une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>.

\* La moyenne d'âge des sujets témoins étant de 40 ans, nous avons ramené les chiffres des clairances obtenues chez chacun de nos malades à la valeur théorique correspondant à cet âge, sachant qu'à partir de 25 ans, les chiffres des clairances diminuent de 5 % tous les 10 ans. (Dr. PELLET)(59).

\* Enfin, la fraction filtrée, c'est-à-dire le rapport de la clairance qui mesure la filtration glomérulaire sur la clairance du PAH, est égale chez les témoins :

à 0,18 (groupe témoin du service du Pr. FRANCOIS)  
et à 0,19 (service du Pr. TRAEGER).

Habituellement, une fraction filtrée supérieure à 0,22 est considérée comme anormale. Cette augmentation est un argument en faveur d'une atteinte vasculaire rénale.

5 - Une ponction biopsie rénale a été effectuée chez 4 malades dans le service du Professeur FRANCOIS. Les lames ont été examinées par Madame le Docteur GILLY, à l'hôpital Debrousse.



## II - Observations

### \* Observation n° 1 - (Dossier n° 14.253).

Madame COUR... Georgette, née le 23 mars 1925

Elle présente un syndrome de Raynaud depuis l'âge de 18 ans.

Le diagnostic de sclérodermie est porté en novembre 1970, lors d'une première hospitalisation dans le service du Professeur MOULIN.

La malade présente alors :

- une acrosclérose des mains et des pieds, compliquée d'ulcérations, avec syndrome de Raynaud ;
- une discrète atteinte du visage, avec télangiectasies et taches pigmentées.

En novembre 1973, un examen met en évidence :

- une atteinte artérielle périphérique majeure à la thermographie des mains ;
- une atteinte oesophagienne caractéristique d'une sclérodermie au radiocinéma.

Les poumons sont normaux (pas de signes fonctionnels, radio normale, exploration fonctionnelle pratiquement normale). La tension artérielle est à 130/70. L'électrocardiogramme est normal.

Les examens biologiques sont normaux, et en particulier : pas de protéinurie, compte d'Addis normal, azotémie à 0,22 g/litre.

En décembre 1976, la malade aurait présenté une élévation tensionnelle (tension systolique à 180), non traitée. En janvier 1977, elle subit une hystérectomie pour fibrome.

En juillet 1977, elle est à nouveau hospitalisée en dermatologie.

### - L'état clinique :

- . état cutané stationnaire
- . manométrie oesophagienne : atteinte sévère de la motricité oesophagienne, d'ailleurs symptomatique (dysphagie)

- . pas de nouvelle exploration fonctionnelle respiratoire
- . examen cardiovasculaire :
  - tension artérielle : 145/80
  - Apparition d'une onde T négative profonde en D3 V<sub>F</sub> sur le tracé électrique, faisant discuter la nécrose myocardique inférieure.
  - Le fond d'oeil est normal des 2 côtés.

- Les examens biologiques sont normaux :

- . Pas d'anticorps anti-nucléaires, pas de cryoglobulines.
- . Electrophorèse, immuno-électrophorèse sanguines normales.
- . Bilan phosphocalcique, compte d'Addis, électrophorèse et immuno-électrophorèse urinaires normaux.
- . Azotémie : 0,32 g/litre.
- . Créatinémie : 10,5 mg/litre.
- . Clairances rénales : le chiffre entre parenthèses est celui, théorique, des clairances rapportées à 40 ans. Cet examen a été pratiqué dans le service du Professeur FRANCOIS.

|                    |                                |       |
|--------------------|--------------------------------|-------|
| - Inuline          | : 78 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> | (83)  |
| - PAH              | : 461                          | (484) |
| - Urée             | : 44                           | (46)  |
| - Créatinine       | : 85                           | (89)  |
| - Fraction filtrée | : 0,17                         |       |

En outre, un examen urologique pratiqué chez le Pr. FRANCOIS (cystoscopie, cystographie, urographie), et un examen gynécologique sont normaux.

En septembre 1978, la malade est revue en consultation : elle présente un phénomène de Raynaud à la langue.

- En résumé :

Cette femme présente une sclérodermie avec syndrome de Raynaud et atteinte oesophagienne. Elle n'a pas d'atteinte rénale d'après les examens pratiqués.

\* Observation n° 2 - (Dossier n° 14.391)

Madame BON... Hélène, née en 1933.

Elle est hospitalisée pour la première fois dans le service de dermatologie de Monsieur le Professeur MOULIN en janvier 1973.

Depuis 1969, elle présente un syndrome de Raynaud, peu typique, des mains. Un premier diagnostic avait été celui d'une scléro-dermato-myosite, parce que s'associaient cet acrosyndrome, une fatigue musculaire avec signe du tabouret, une augmentation des enzymes musculaires sériques. La malade avait été mise au Cortancyl\* en juillet 1971 (3 comprimés par jour) qu'elle continue à prendre.

- En janvier 1973 : le diagnostic de sclérodermie est porté :

- . sclérodactylie avec griffe rétractile des mains, atteinte du visage (plis radiés péribuccaux, télangiectasies) ;
- . la force musculaire est alors normale,
- . un bilan ne met pas en évidence d'atteinte viscérale :  
oésophage, poumons : normaux.

Tension artérielle à 11/7. Sur l'électrocardiogramme, on note u microvoltage .

Pas de protéinurie.

Azotémie à 0,15 g/litre.

- On arrête la corticothérapie en octobre 1976.

- Nouvelle hospitalisation en mai 1977.

Peu d'évolution cutanée. On ne refait pas les examens oesophagiens ni pulmonaires.

La tension artérielle est à 120/70. Le microvoltage a disparu.

Les examens biologiques sont normaux, en particuliers les examens rénaux (pas de protéinurie, pas d'hématurie, azotémie normale). Les clairances rénales pratiquées dans le service du Pr. FRANCOIS sont normales pour l'âge :

|                                           |             |
|-------------------------------------------|-------------|
| - iothalamate marqué :                    |             |
| 101 ml/mn/1,73 m2, soit pour 40 ans : 103 |             |
| - PAH                                     | : 371 → 385 |
| - Urée                                    | : 115 → 118 |
| - Créatinine                              | : 145 → 148 |
| Fraction filtrée : 0,26.                  |             |

La malade se suicide en novembre 1978.

Résumé : Chez cette malade sclérodermique, on n'a pas mis en évidence d'atteinte rénale.

\* Observation N° 3 - (Dossier n° 14.578)

Madame BAR... Jeanne, née le 1er février 1909.

Cette femme est hospitalisée pour la première fois en dermatologie en mars 1977.

Sa maladie a débuté en 1940, à l'âge de 31 ans, par un syndrome de Raynaud très sévère, nécessitant, en 1962, l'amputation de l'index droit. Elle a subi en 1963, une sympathectomie dorsale.

Le diagnostic de sclérodermie est porté en 1964, lorsqu'apparaissent sur le visage, des angiomes télangectasiques, et sur les membres inférieurs, des calcifications sous-cutanées.

Puis, en 1973, elle présente une péricardite avec troubles du rythme.

En 1974, une électrophorèse urinaire met en évidence un petit trouble de perméabilité glomérulaire.

En Mars 1977, elle présente une claudication intermittente qui motive son hospitalisation dans le service du Professeur MOULIN.

- . Il s'agit donc d'un CRST-syndrome.
- . On met en évidence une atteinte pulmonaire avec bloc alvéolo-capillaire à la gazométrie.
- . La manométrie oesophagienne n'a pu être faite.
- . La tension artérielle est à 120/70. L'électrocardiogramme met en évidence un microvoltage. Il n'y a pas d'hypertrophie ventriculaire.
- . La biologie montre :

- d'une part un bilan rénal simple normal

bilan phosphocalcique, protéinurie de 24 heures, glycosurie, électrophorèse, immunoélectrophorèse urinaire, azotémie, compte d'Addis, uroculture.

- d'autre part, une diminution des clairances rénales (service du Professeur FRANCOIS).

- iothalamate marqué : 48 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>  
soit pour 40 ans : 55 ml/mn
- PAH : 190 ml/mn → 218
- Urée : 25 ml/mn → 29
- Créatinine : 52 ml/mn → 67

Fraction filtrée = 0,28

- Par ailleurs : vitesse de sédimentation sanguine = 56 %

hyperglobulinémie,  
anticorps antinucléaires, homogènes et réticulés à un  
taux de 1/256.

- La malade reçoit un traitement vasodilatateur.

#### Résumé :

Chez cette femme sclérodermique, on découvre, en l'absence d'hypertension artérielle, de protéinurie, d'azotémie, une importante diminution de la valeur fonctionnelle rénale.

- o -

#### \* Observation n° 4 - (Dossier n° 15.020)

SEK... Mohamed, de sexe masculin, née en 1922.

Ce malade est suivi dans le service du Professeur MOULIN depuis juillet 1971, pour une sclérodermie. Le problème majeur est une artériopathie des quatres membres.

Il présente un syndrome de Raynaud des mains et des pieds depuis 1968, une hypertension artérielle à 170/90 dont on ne connaît pas l'ancienneté, et il fume beaucoup.

Au plan cutané, il souffre d'une sclérodactylie sévère avec griffe des mains, ulcérations des doigts. Le visage n'est pas touché, en juillet 1971.

Le diagnostic de sclérodermie est cependant retenu devant l'atteinte oesophagienne et l'atteinte pulmonaire. La tension artérielle est à 170/90.

Le bilan biologique est normal

Il subit en janvier 1972 une sympathectomie dorsale bilatérale et reçoit des vasodilatateurs..

Jusqu'en 1978, la maladie évolue progressivement :

- l'artériopathie s'aggrave, se complique, aux doigts, de dystrophies unguéales surinfectées et d'ulcérations, aux membres inférieurs, également d'ulcérations et d'une diminution du périmètre de marche.

En décembre 1976, a été découverte une hyperlipémie modérée ; l'hypertension reste toujours à 170/90, le tabagisme persiste.

- Des angiomes télangiectasiques apparaissent sur le visage à la fin de l'année 1975.
- L'atteinte pulmonaire n'évolue pas.

- L'atteinte oésophagienne s'aggrave : apparaît en 1976 une dysphagie.
- Au plan rénal :

L'azotémie est normale, la créatininémie normale, l'électrophorèse et immuno-électrophorèse urinaires normales. Il n'y a pas de protéinurie. Le bilan phosphocalcique est normal.

Les grandes clairances sont normales en janvier 1976 et en novembre 1978 (service du Professeur FRANCOIS) :

|              |                                |       |                                                         |
|--------------|--------------------------------|-------|---------------------------------------------------------|
| Iothalamate  |                                |       | [ Entre parenthèses<br>le chiffre rapporté<br>à 40 ans. |
| - marqué     | : 76 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> | (82)  |                                                         |
| - PAH        | : 530                          | (570) |                                                         |
| - Urée       | : 53                           | (57)  |                                                         |
| - Créatinine | : 69                           | (74)  |                                                         |

Une ponction rénale est pratiquée le 22 janvier 1979 et examinée par Madame le Docteur GILLY (Hôpital Debrousse) : elle met en évidence des lésions artérielles et artériolaires (de moyen et petit calibre) : hypertrophie de la média, dépôts sous-endothéliaux tantôt hyalins, tantôt d'allure fibrinoïde.

Les glomérules concernées présentent soit une fibrose, soit un épaississement de la capsule de Bowman plus ou moins feuilleté, avec des épaississements des basales par des dépôts hyalins. Il existe des plages de lésions tubulaires focales avec vitrées épaissies associées à une fibrose interstitielle par place inflammatoire.

L'immunofluorescence met en évidence des dépôts vasculaires de C3, C1 q, C4 (il n'y a pas d'IgM).

Il existe des dépôts tubulaires d'IgA et d'IgM. Cet examen met également en évidence un épaississement pariétal avec des limitantes élastiques épaissies, fragmentées, épaissies.

En octobre 1979, le malade est à nouveau hospitalisé.

La tension artérielle est à 170/90.

Les grandes clairances sont maintenant franchement diminuées (service du Professeur FRANCOIS) :

|              |                                |       |                                                                   |
|--------------|--------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------|
| Iothalamate  |                                |       | [ Le chiffre entre<br>parenthèses est celui<br>rapporté à 40 ans. |
| - marqué     | : 62 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> | (68)  |                                                                   |
| - PAH        | : 246                          | (333) |                                                                   |
| - Urée       | : 34                           | (36)  |                                                                   |
| - Créatinine | : 44                           | (47)  |                                                                   |

Le malade part en chirurgie où il doit être amputé de doigts.

# Résumé :

Ce malade sclérodermique présente une hypertension dont on ne connaît pas l'ancienneté. Les clairances, normales en janvier 1979, ont progressivement diminué. Une ponction biopsie rénale a montré l'atteinte vasculaire. La discussion est intéressante : l'hypertension et les lésions rénales sont-elles de nature sclérodermique ?

- o -

## \* Observation n° 5 - (Dossier n° 17.058).

Madame GUI... Josette, de sexe féminin, est née le 3 février 1924.

Cette femme présente un "CRST-syndrome", diagnostiqué en 1971, dominé par une calcinose sous-cutanée particulièrement sévère, prédominant aux extrémités. Cette calcinose a débuté 15 ans avant la date du diagnostic de sclérodermie.

Elle est hospitalisée en novembre 1972 et en octobre 1974 pour bilan de sclérodermie.

### - Au plan cutané :

- . syndrome de Raynaud
- . télangiectasies du visage, discrètes, et rides radiées péribuccales
- . calcinose sous-cutanée.

- Les examens pulmonaires, cliniques et paracliniques sont normaux.
- Les examens oésophagiens sont normaux. Il existe un déchaussement des dents récent.
- L'artériographie humérale met en évidence une artérite digitale. La thermographie montre une image d'amputation vasculaire digitale. Les pouls des membres inférieurs sont perçus. La tension artérielle est à 130/80. L'électrocardiogramme est normal. Les fonds d'yeux sont normaux.

Les examens biologiques sont normaux (VS, NF, pas d'anticorps antinucléaires. Electrophorèse sanguine? Bilan phosphocalcique).

En ce qui concerne les reins : il n'y a pas de protéinurie, ni de glycosurie ; l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse urinaires sont normales. L'azotémie et la créatininémie sont normales.

Les grandes clairances sont pratiquement normales, compte-tenu de l'âge (service du Professeur TRAEGER).

(le deuxième chiffre est celui rapporté à 40 ans)

|                           |                     |       |
|---------------------------|---------------------|-------|
| - hyposulfite de sodium : | 104 ml/mn/1,73 m2 : | 109   |
| - PAH                     | : 438               | : 460 |
| - Urée                    | : 51                | : 53  |
| - Créatinine              | : 121               | : 127 |

Fraction filtrée = 0,24

La malade subit une sympathectomie thoracique droite en septembre 1973.

Elle poursuit depuis janvier 1974 un traitement avec Calcitar\* et Complamine\*.

#### Résumé :

Cette malade sclérodermique n'a pas d'atteinte rénale d'après les examens pratiqués.

- o -

#### \* Observation n° 6 - (Dossier n° 17.182)

Monsieur FER... Clément, de sexe masculin, né le 1er janvier 1921.

Sa maladie débute en hiver 1970 par un syndrome de Raynaud. En 1971, une hyperpigmentation cutanée fait porter le diagnostic de maladie d'Addison, et le malade recevra pendant 1 an de la cortisone.

En 1972, il est hospitalisé à Marseille (service de Monsieur le Professeur GASCARD), pour hypertension artérielle et insuffisance rénale.

Il est adressé en mai 1972, dans le service de Monsieur le Professeur MOULIN pour bilan de sclérodermie.

- Au plan cutané : on note une acrosclérose, avec griffe rétractile des mains, une atteinte sclérodermique du visage et du tronc, une pigmentation cutanée, des angiomes sur le visage.

- Les examens cliniques et paracliniques mettent en évidence :

- . une atteinte digestive (oesophage atone)
- . une atteinte pulmonaire

. une tension artérielle à 240/140, avec gros coeur sur la radiographie thoracique, des signes d'hypertension intracrânienne, une souffrance sur l'électro-encéphalogramme.

L'électrocardiogramme met en évidence une hypertrophie du ventricule gauche (indice de Sokolow à 41).

- . L'urée sanguine est à 10 g/litre.
- . La créatinine est à 22,5 mg/litre.

Il reçoit des antihypertenseurs.

- En janvier 1973, il est à nouveau hospitalisé. Son hypertension persiste.

Les examens biologiques rénaux montrent alors :

- . une protéinurie à 1,5 g/24 heures, de type tubulaire à l'électrophorèse.

Il n'y a pas de glycosurie. Le bilan phosphocalcique est normal. Le compte d'Addis est normal.

L'azotémie est à 0,56 g/litre.

Les clairances sont abaissées (service du Pr. TRAEGER) :

|               |   |                  |   |                                                |
|---------------|---|------------------|---|------------------------------------------------|
| [ hyposulfite |   |                  |   | [ Le 2ème chiffre est celui rapporté à 40 ans. |
| de sodium     | : | 32 ml/mn/1,73 m2 | : |                                                |
| PAH           | : | 147              | : |                                                |
| Urée          | : | 17,5             | : |                                                |
| Créatinine    | : | 40               | : | 42                                             |

La fraction filtrée est à 0,22.

Le malade meurt le 12 novembre 1973, chez lui..

Résumé :

Ce malade sclérodermique présente une atteinte rénale associée à une hypertension sévère. Il meurt 3 ans après le début de sa maladie sclérodermique.

\* Observation n° 7 - (Dossier n° 18.075)

Madame ROB... Elise, de sexe féminin, née le 14 janvier 1901.

Cette malade est vue pour la première fois dans le service de Monsieur le Professeur MOULIN en mai 1974.

Un premier bilan, clinique et paraclinique, met en évidence un CRST-syndrome :

- . un syndrome de Raynaud des mains depuis 1971, compliqué de faux panaris ;
- . une atteinte du visage avec plis radiés péri-buccaux, et télangiectasies ;
- . des calcifications sous-cutanées des mains.

En outre, elle présente une atteinte pulmonaire et une atteinte oesophagienne caractéristiques de la maladie sclérodermique.

La tension artérielle à 150/80, le fond d'oeil est normal, l'électrocardiogramme ne montre pas d'hypertrophie ventriculaire gauche.

L'azotémie est à 0,48 g/litre, il n'y a pas de protéinurie.

La malade reçoit de la Piasclédine.

- En Novembre 1974 la malade présente une défaillance cardiaque, améliorée rapidement par les tonicardiaques et les diurétiques.

La tension artérielle est à 130/90. On pratique un bilan rénal à cette occasion :

- . il n'y a pas de protéinurie, le compte d'Addis est normal.
- L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse urinaires sont normales.

Azotémie : 0,44 g/litre. Créatininémie : 13,5 mg/litre.

Les clairances sont abaissées (service du Pr. TRAEGER) : (le 2ème chiffre est celui rapporté à 40 ans) :

|             |   |                  |       |
|-------------|---|------------------|-------|
| hyposulfite |   |                  |       |
| de sodium   | : | 49 ml/mn/1,73 m2 | : 57  |
| PAH         | : | 193              | : 202 |
| Urée        | : | 12               | : 14  |
| Créatinine  | : | 59               | : 68  |

Fraction filtrée = 0,23

La malade sort un traitement diurétique et du Talusin\*. Elle meurt chez elle en décembre 1975.

Résumé :

Cette sclérodermique, présentant un syndrome de Raynaud, une atteinte oesophagienne et une atteinte pulmonaire, a également une altération de la fonction rénale, sans signes cliniques.

\* Observation n° 8 - (Dossier n° 18.251)

Monsieur BER... François, né le 24 décembre 1921.

1/- Monsieur BER... est hospitalisé en octobre 1974 pour bilan de sclérodermie.

- Etat clinique :

- Il présente un syndrome de Raynaud depuis 1 an, compliqué d'ulcérations digitales, aux mains et aux pieds.  
La sclérodermie atteint le visage, associée à des téléangiectasies.

- Il existe une atteinte pulmonaire,  
une artériopathie des membres inférieurs.

- La tension artérielle est à 140/80. L'électrocardiogramme montre des troubles de la repolarisation.

- Examens biologiques :

. Anticorps antinucléaires, de type réticulés au 1/4096. Il n'y a pas de cryoglobulines.

L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse sanguines sont normales.

. Il n'y a pas de protéinurie.

Azotémie : 0,44 g/litre.

Créatininémie : 10,5 mg/litre.

. Les clairances sont abaissées (service du Pr. TRAEGER).

(Le chiffre entre parenthèses est celui rapporté à 40 ans) :

|               |                                 |       |  |
|---------------|---------------------------------|-------|--|
| [ hyposulfite |                                 |       |  |
| de sodium     | : 103 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> | (111) |  |
| PAH           | : 362                           | (389) |  |
| Urée          | : 45                            | (48)  |  |
| Créatinine    | : 106                           | (114) |  |

Fraction filtrée = 0,26

Il reçoit des vasodilatateurs et des insaponifiables.

2/- En janvier 1976, un nouveau bilan met en évidence une atteinte oesophagienne, avec dysphagie.

3/- En janvier 1977, la sclérodermie a envahi le tronc et les avant-bras.

On découvre une hypertension artérielle à 150/90, avec retentissement sur le tracé électrique.

Les examens biologiques sont normaux (en particulier protéinurie, azotémie, électrophorèse, immuno-électrophorèse).  
Les clairances demeurent abaissées.

4/- En novembre 1977, apparition d'ulcérations digitales et aggravation de la dysphagie. La tension artérielle est à 145/80.

Il n'y a pas de protéinurie en 24 heures, mais l'immuno-électrophorèse laisse apparaître un trouble de la filtration glomérulaire ("minimal change").

L'azotémie est à 0,48 g/litre, la créatinine à 10 mg/litre.

Les clairances se sont abaissées (service du Pr. FRANCOIS) :

(le 2ème chiffre, mis entre parenthèses, est celui rapporté à 40 ans)

|               |                    |       |
|---------------|--------------------|-------|
| - iothalamate |                    |       |
| marqué        | : 81 ml/mn/1,73 m2 | (87)  |
| - PAH         | : 217              | (233) |
| - Urée        | : 69               | (74)  |
| - Créatinine  | : 82               | (88)  |

Fraction filtrée = 0,37

Une ponction-biopsie du rein, effectuée par Monsieur le Professeur FRANCOIS, examinée par Madame le Docteur GILLY, met en évidence :

- . des lésions vasculaires touchant les artères interlobulaires, avec diminution de calibre des vaisseaux par dépôts sous-endothéliaux hyalins, PAS positif. Il n'a pas été vu de thrombose. Ces lésions sont modérées.
- . Des lésions glomérulaires, de type ischémiques ; augmentation de la substance mésangiale à prédominance axiale, épaississements localisés de certaines basales, PAS positifs.
- . L'immunofluorescence ne met pas en évidence de dépôts glomérulaires, mais des dépôts vasculaires assez importants d'IgM et de C'3.

5/- En septembre 1978, les examens cliniques et biologiques ne montrent pas d'évolution nette de la maladie, sauf sur le plan artériel (le malade a subi en septembre 1978 une sympathectomie dorsale gauche qui a amélioré les lésions digitales).

L'azotémie est à 0,50 g/litre, la créatininémie à 10 mg/litre. Les clairances restent abaissées.

6/- Il est revu en février 1979 : on ne note pas d'évolution clinique.

Résumé :

Ce malade sclérodermique présentant une artériopathie distale, une atteinte pulmonaire, une atteinte oesophagienne, a également une atteinte rénale avec hypertension, diminution de la fonction rénale, et trouble de la perméabilité glomérulaire.

- o -

\* Observation n° 9 - (Dossier n° 18.279)

Monsieur PAS... Francis, né le 4 octobre 1903.

Ce malade est hospitalisé en novembre 1974 pour bilan de sclérodermie.

Il s'agit d'une acrosclérose compliquant un syndrome de Raynaud des mains qui existe depuis 1971. Le visage est discrètement atteint par la sclérose.

Les examens cliniques et paracliniques sont pratiquement normaux, mais l'artériographie humérale met en évidence une artériopathie.

La tension artérielle est à 140/80. L'électrocardiogramme est normal. Le fond d'oeil est normal.

La vitesse de sédimentation sanguine est à 20 %. Il existe des anticorps antinucléaires réticulés à un taux de 1/4096. L'immuno-électrophorèse sanguine montre une légère augmentation des IgG.

Au plan rénal : il n'y a pas de protéinurie. Le bilan phosphocalcique est normal. L'azotémie est à 0,42 g/litre, la créatininémie à 11,5 mg/litre. L'immuno-électrophorèse urinaire décèle une protéinurie de Bence-Jones à chaînes légères  $\lambda$ .

Les clairances sont normales (service du Pr. TRAEGER).  
Les chiffres entre parenthèses sont ceux rapportés à 40 ans :

|               |                                       |
|---------------|---------------------------------------|
| - hyposulfite |                                       |
| de sodium     | : 156 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> (176) |
| - PAH         | : 598 (676)                           |
| - Urée        | : 22,8 (26)                           |
| - Créatinine  | : 100 (113)                           |

Fraction filtrée : 0,26

Il est traité par Piasclédine\* et des vasodilatateurs.

Un bilan pratiqué en février 1975, en particulier à la recherche d'un myélome, est normal.

#### Résumé :

Ce malade sclérodermique n'a pas d'atteinte rénale décelable par les examens pratiqués.

- o -

#### \* Observation n° 10 - (Dossier n° 18.289)

Monsieur MAR... Guy, né le 26 janvier 1914.

Ce malade présente des symptômes sclérodermiques depuis octobre 1973 : il a eu d'abord des manifestations oedémateuses, puis scléreuses très dures, des membres (avant-bras, cuisses et jambes), respectant les extrémités.

Le malade est hospitalisé en novembre 1974 : la sclérodermie atteint les membres supérieurs et la ceinture scapulaire, et les membres inférieurs. On note des troubles pigmentaires et des télangiectasies du visage.

Le malade est dyspnéique, mais sa radiographie thoracique est normale.

Il n'y a pas d'atteinte digestive.

Il n'y a pas d'atteinte vasculaire (tension artérielle à 140/75, fond d'oeil normal, examen au Döppler des artères : normal). L'électrocardiogramme est normal.

La vitesse de sédimentation est à 30 %. Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse sanguines sont normales.

Le bilan phosphocalcique est normal.

Il n'y a ni protéinurie, ni glycosurie.

L'immunoélectrophorèse urinaire décèle une protéinurie de Bence-Jones, à chaîne k.

L'azotémie est à 0,34 g/litre, la créatininémie à 9,5 mg/litre.

Les clairances, faites chez le Pr. TRAEGER, sont normales : (les chiffres entre parenthèses sont ceux rapportés à 40 ans) :

|   |             |                     |       |
|---|-------------|---------------------|-------|
| - | hyposulfite |                     |       |
| - | de sodium   | : 171 ml/mn/1,73 m2 | (188) |
| - | PAH         | : 789               | (870) |
| - | Urée        | : 107               | (118) |
| - | Créatinine  | : 217               | (239) |

Fraction filtrée = 0,22

Résumé :

Cette malade sclérodermique, en l'absence d'hypertension, de protéinurie, ou d'azotémie, a cependant une atteinte rénale mise en évidence par les clairances rénales et l'immuno-électrophorèse urinaire.

- o -

\* Observation n° 15 - (Dossier n° 18.667)

Monsieur GUY... Gaston, né le 18 décembre 1916.

Il est hospitalisé en mai 1975 pour bilan de sclérodermie.

- Au plan cutané : on retrouve

- . Un syndrome de Raynaud des mains, évoluant depuis 1956, compliqué d'acrosclérose, avec ulcérations digitales.
- . Les pieds sont discrètement atteints.
- . Le visage est pigmenté.
- . La sclérose remonte sur les avant-bras, d'où les poils sont tombés.

- Au plan viscéral :

Il souffre de douleurs articulaires diffuses, sans signes objectifs. Les examens cliniques et paracliniques ne mettent en évidence ni atteinte pulmonaire, ni atteinte digestive.

La tension artérielle est à 130/90. L'électrocardiogramme est normal. Les fonds d'yeux sont normaux.

- Au plan biologique :

Les examens sanguins sont normaux (vitesse de sédimentation et numération-formule sanguines. Pas d'anticorps antinucléaires. Complément. Immuno-électrophorèse).

Il n'y a pas de protéinurie. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse urinaires sont normales.

L'azotémie est à 0,31 g/litre. La créatininémie à 9 mg/litre.

Les clairances, faites chez le Pr. TRAEGER, sont normales. (les chiffres entre parenthèses sont ceux rapportés à 40 ans) :

|                         |                                |       |
|-------------------------|--------------------------------|-------|
| - Inuline               | : 76 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> | (84)  |
| - PAH                   | : 439                          | (484) |
| - Urée                  | : 31,5                         | (35)  |
| - Créatinine            | : 101                          | (111) |
| Fraction filtrée = 0,17 |                                |       |

Résumé : Ce malade sclérodermique ne présente pas d'atteinte rénale.

Le malade sort avec un traitement de Piasclédine\*.  
En avril 1975, le malade est hospitalisé devant l'apparition :

- d'une part d'une hypertension sévère à 190/100, mal supportée (céphalées, bourdonnements d'oreilles) ;

- d'autre part d'un syndrome hémorragique avec pancytopenie.  
Le malade meurt en quelques jours dans un tableau septicémique.

#### Résumé :

Ce malade sclérodermique, n'avait, lors du 1er bilan en novembre 1974, aucune atteinte rénale. 6 mois plus tard, l'apparition de cette hypertension artérielle brutale, est assez caractéristique d'une néphropathie sclérodermique. Aucun examen rénal n'a, bien sûr, été pu pratiqué dans ce tableau pancytopenique grave. L'autopsie n'a pu être faite.

- o -

#### \* Observation n° 11 - (Dossier n° 18.335)

Madame GEN... Madeleine, née le 10 janvier 1932.

Cette malade présente une acrosclérose avec syndrome de Raynaud depuis 1965. Elle est hospitalisée pour bilan de sclérodermie en novembre 1974.

- Au plan cutané : il existe une acrosclérose avec atteinte discrète du visage.

- Au plan viscéral : il existe des arthralgies au poignet droit. Il n'y a pas d'atteinte pulmonaire, ni atteinte digestive, ni atteinte cardiovasculaire.

La tension artérielle est à 105/60, l'électrocardiogramme est normal, ainsi que le fond d'oeil.

- Au plan biologique : la vitesse de sédimentation est à 28 %. Les anticorps antinucléaires, de type réticulés, sont retrouvés au 4096ème. Il existe une légère augmentation des gammaglobulines sériques. La biologie rénale est normale, y compris les clairances.

#### Résumé :

Chez cette malade, présentant une sclérodermie très fruste, il n'y a pas d'atteinte rénale.

\* Observation n° 12 - (Dossier n° 18.481)

Madame MUR... Alice, née le 18 septembre 1934.

Elle présente depuis 1973 une acrosclérose, sans syndrome de Raynaud.

Elle est hospitalisée en février 1975 pour bilan de sclérodermie.

- Au plan cutané, on retrouve :

- . une sclérodactylie avec extension scléreuse sur l'avant-bras,
- . une atteinte scléreuse du visage avec télangiectasies.

- Au plan viscéral :

- . Il existe une atteinte articulaire de type polyarthrite rhumatoïde.
- . Il n'y a pas d'atteinte pulmonaire.
- . Il existe une diminution nette du péristaltisme oesophagien, sans signe fonctionnel.
- . La tension artérielle est à 110/60. L'électrocardiogramme est normal.

- La biologie ne met pas d'anomalies en évidence :

(vitesse de sédimentation normale. Pas d'anticorps antinucléaires. Pas de cryoglobulines, pas d'anomalies électrophorétiques ni immuno-électrophorétiques sanguines).

Il n'y a pas de protéinurie.

Azotémie à 0,22 g/litre, créatininémie à 6 mg/litre.

Les clairances pratiquées chez le Pr. TRAEGER, sont normales.

La malade reçoit un traitement de Piasclédine\* et Grisefuline\*.

Résumé :

Chez cette sclérodermique, il n'y a pas d'atteinte rénale.

\* Observation n° 13 - (Dossier n° 18.649)

Madame CHE... Mauricette, née le 6 janvier 1918.

Elle est hospitalisée en mai 1975 pour bilan de sclérodermie.

- Au plan cutané, on retrouve :

. Une acrosclérose discrète compliquant un syndrome de Raynaud des mains et pieds évoluant depuis 5 ans.

. Quelques télangiectasies sur les lèvres et les doigts.

- Au plan viscéral :

Il n'y a ni atteinte articulaire, ni atteinte pulmonaire, ni atteinte digestive.

La tension artérielle est à 110/70, l'électrocardiogramme est normal, les fonds d'yeux sont normaux.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 17 %. Les anticorps antinucléaires, homogènes, sont retrouvés au 1/4096e, avec des anticorps anti DNA au 1/1024. Il n'y a pas de cryoglobulines.

L'immuno-électrophorèse sanguine met en évidence une augmentation des IgG, et IgM, et une discrète diminution des haptoglobulines.

. Le bilan rénal est normal :

Pas de protéinurie, ni glycosurie.

Electrophorèse et immuno-électrophorèse normales.

Compte d'Addis normal. Cultures stériles.

Clairances, faites chez le Pr. TRAEGER, normales

(les chiffres entre parenthèses sont ceux rapportés à 40 ans) :

|              |                     |       |
|--------------|---------------------|-------|
| - Inuline    | : 112 ml/mn/1,73 m2 | (120) |
| - PAH        | : 597               | (642) |
| - Urée       | : 51                | (56)  |
| - Créatinine | : 100               | (110) |

Fraction filtrée = 0,19

La malade sort avec un traitement vasodilatateur.

Elle est à nouveau hospitalisée, en septembre 1976, pour traitement d'un ulcère malléolaire, post-phlébitique. Le même bilan, rénal en particulier, est normal.

Le 10 juin 1978, un nouveau bilan est entrepris à l'hôpital.

- Au plan cutané : il n'y a pas d'évolution.

- Au plan viscéral :

est apparue une dyspnée d'effort, avec petits troubles de la diffusion alvéolo-capillaire à la gazométrie.

Il n'y a pas d'anomalie cardiaque, ni digestive.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 30 %. Les anticorps antinucléaires, de type homogène, sont retrouvés à un taux de 1/4096. Il existe des immuns-complexes circulants à 11,2 %, et une baisse de la fraction C3 du complément. L'immuno-électrophorèse sanguine montre une augmentation de l'ensemble des immunoglobulines.

Il n'y a ni glycosurie, ni protéinurie. Le compte d'Addis est normal. La cytologie urinaire est normale. L'électrophorèse et immuno-électrophorèse urinaires sont normales.

L'azotémie est à 0,24 g/litre. La créatinine à 9 mg/litre.

Les clairances rénales, pratiquées chez le Pr. FRANCOIS, montrent une diminution globale des clairances, mais à la limite inférieure de la normale (les chiffres entre parenthèses sont ceux rapportés à 40 ans)

|               |                    |       |
|---------------|--------------------|-------|
| [ Chrome 51   | : 68 ml/mn/1,73 m2 | (75)  |
| [ PAH         | : 357              | (393) |
| [ Urée        | : 58               | (64)  |
| [ Créatinine: | 86                 | (95)  |

Fraction filtrée = 0,18

Une ponction biopsie du rein a malheureusement été trop exiguë. 5 glomérules normaux ont été vus, ainsi qu'une artère à paroi épaissie. Le fragment destiné à l'immuno-électrophorèse n'a pas été utilisable.

#### Résumé :

Chez cette sclérodermique, le bilan rénal n'a montré qu'une diminution, mais dans les limites de la normale, de la fonction rénale. Par contre, la biopsie rénale, mettant en évidence une artère anormale, épaissie, est quand même en faveur d'une atteinte rénale.

\* Observation n° 14 - (Dossier n° 18.661)

Madame LAV... Georgette, née le 11 mars 1908.

Elle est hospitalisée en mai 1975 pour bilan d'un syndrome de Raynaud évoluant depuis 1963.

- Au plan cutané :

Il s'agit d'un CRST-syndrome avec :

- . syndrome de Raynaud des mains, avec acrosclérose modérée.
- . Télangiectasies de la sertissure des ongles et du visage, et discrète sclérose du visage.
- . Calcifications des avant-bras et de l'olécrâne.

- Au plan viscéral, on met en évidence :

- . une atteinte pulmonaire caractéristique (troubles de la diffusion),
- . une atteinte oesophagienne.
- . La tension artérielle est à 140/90 ; l'électrocardiogramme montre un microvoltage de QRS en déviations standard.
- . Les fonds d'yeux sont normaux.

- Au plan biologique :

- . La vitesse de sédimentation est à 35 %.
- . Il existe des anticorps antinucléaires réticulés au 1024ème. L'immuno-électrophorèse sanguine met en évidence une très forte augmentation des IgM.
- . Le bilan phosphocalcique est normal.
- . Il n'y a ni glycosurie, ni protéinurie. La cytologie urinaire est normale.
- . L'immuno-électrophorèse urinaire met en évidence un petit trouble de la perméabilité glomérulaire.
- . L'azotémie est à 0,26 g/litre. La créatininémie à 9,5 mg/l.

Les clairances, pratiquées chez le Pr. TRAEGER, sont abaissées (les chiffres entre parenthèses sont ceux rapportés à 40 ans) :

|              |                      |        |
|--------------|----------------------|--------|
| - Inuline    | : 53,3 ml/mn/1,73 m2 | (60,2) |
| - PAH        | : 281,4              | (318)  |
| - Urée       | : 37,5               | (43)   |
| - Créatinine | : 72                 | (83)   |

Fraction filtrée = 0,26

La malade sort avec Piasclédine\* et vasodilatateurs.

\* Observation n° 16 - (Dossier n° 18.669)

Monsieur DES... Marcel, né le 21 novembre 1910.

Ce malade est hospitalisé en mai 1975 pour sclérodermie oedémateuse du tronc et du visage, ayant débuté en janvier 1975.

- Au plan cutané :

Il n'y a pas de syndrome de Raynaud.

Le tronc est très scléreux, dur.

Le visage et les membres le sont un peu moins.

- Au plan viscéral :

Il n'y a pas d'atteinte articulaire, ni pulmonaire. La manométrie oesophagienne met en évidence une dyskinésie basse.

Il n'y a pas d'atteinte cardiovasculaire.

- Au plan biologique :

Vitesse de sédimentation à 30 %. La numération et formule sanguines sont normales. Il existe des anticorps antinucléaires homogènes et réticulés au 1024ème. L'immuno-électrophorèse sanguine montre une augmentation de toutes les immunoglobulines, surtout IgG.

Il n'y a pas de protéinurie. L'immuno-électrophorèse urinaire met en évidence un petit trouble de la réabsorption tubulaire.

L'azotémie est à 0,30 g/litre. La créatininémie à 9 mg/litre. Les clairances rénales, pratiquées dans le service du Pr. FRANCOIS, sont normales.

Le malade reçoit alors une corticothérapie (40 mg/jour) qui l'améliore en quelques semaines.

Il est suivi à la consultation, puis à nouveau hospitalisé en juin 1976.

- Au plan cutané :

Les lésions ne sont plus inflammatoires. Il persiste une induration qui gêne les mouvements des bras.

Les signes biologiques n'ont pas évolué. Les clairances rénales, faites chez le Pr. TRAEGER, sont normales :

|            |                                |       |                                                       |
|------------|--------------------------------|-------|-------------------------------------------------------|
| Inuline    | : 86 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> | (97)  | [ Entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans. |
| PAH        | : 498                          | (563) |                                                       |
| Urée       | : 26                           | (29)  |                                                       |
| Créatinine | : 103                          | (116) |                                                       |

Fraction filtrée = 0,17

La corticothérapie, diminuée progressivement, est arrêtée en septembre 1976.

Un nouveau bilan, en décembre 1976, montre une peau pratiquement normale.

Les examens cliniques et paracliniques sont normaux. L'oesophage est normal à la manométrie.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 30 %, la numération et formule sanguines sont normales.

Il n'y a pas d'anomalie biologique rénale.

Les clairances, faites chez Monsieur le Pr. FRANCOIS, sont normales, (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans) :

|             |   |                                    |
|-------------|---|------------------------------------|
| Iothalamate |   |                                    |
| marqué      | : | 92 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> (104) |
| PAH         | : | 482 (545)                          |
| Urée        | : | 67 (76)                            |
| Créatinine  | : | 108 (122)                          |

Fraction filtrée = 0,19

Le malade sort avec Piasclédine\* et est revu en mai 1977 à la consultation : il est alors considéré guéri.

Résumé : Ce malade, qui a présenté une sclérodermie à début oedémateux, n'a pas eu d'atteinte rénale.

- o -

\* Observation n° 17 - (Dossier n° 18.751)

Monsieur BLA... Jean, né le 1er septembre 1924.

Ce malade est hospitalisé en juillet 1975 pour une sclérodermie évoluant depuis 1974.

- Au plan cutané :

Il existe un syndrome de Raynaud compliqué d'acrosclérose avec rétraction en griffes des mains.

Le visage est pigmenté et parsemé de télangiectasies. Le tronc est pigmenté.

Il existe un livedo des cuisses et du tronc.

- Au plan viscéral :

- . Il existe une dyspnée, des images radiologiques d'emphysème pulmonaire, l'exploration fonctionnelle et gazométrique est normale.
- . L'oesophage est akinétique dans sa partie inférieure.
- . La tension artérielle est à 155/95, l'électrocardiogramme est normal.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 48 %, la munération et formule sanguines sont normales. Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires. L'électrophorèse met en évidence une augmentation des protéines sériques (81 g/l) avec augmentation des IgG et des IgA.

Il n'y a pas de protéinurie. La cytologie urinaire est normale. L'azotémie est à 0,33 g/litre. La créatininémie à 8,5 mg/litre. L'immuno-électrophorèse urinaire est normale.

Les clairances rénales, pratiquées dans le service du Pr. TRAEGER, sont normales (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans) :

|            |                    |       |
|------------|--------------------|-------|
| Inuline    | : 83 ml/mn/1,73 m2 | (87)  |
| PAH        | : 433              | (456) |
| Urée       | : 33               | (35)  |
| Créatinine | : 117              | (123) |

Fraction filtrée = 0,19

Le malade sort avec un traitement de Piasclédine\*.

Au cours d'un second séjour en février 1976, un bilan pratiqué ne met pas d'aggravation en évidence. Les clairances, pratiquées dans le service du Pr. TRAEGER, montrent une diminution de celle de la créatinine, et de celle de l'urée (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans) :

|            |                    |       |
|------------|--------------------|-------|
| Inuline    | : 77 ml/mn/1,73 m2 | (81)  |
| PAH        | : 496              | (521) |
| Urée       | : 29               | (30)  |
| Créatinine | : 78               | (82)  |

Fraction filtrée = 0,16

Le malade poursuit son traitement de Piasclédine\*. Il écrit en avril 1979 qu'il va bien.

Résumé : Chez ce sujet sclérodermique, le bilan rénal ne met en évidence qu'une diminution des clairances à l'urée et à la créatinine. Par ailleurs, ce malade est légèrement hypertendu : 155/95.

\* Observation n° 18 -- (Dossier n° 19.024)

Madame JAC... Hélène, née le 31 mai 1916.

Elle est hospitalisée en mars 1976 pour un syndrome de Raynaud des mains et des pieds, évoluant depuis 1972, compliqué de gangrène des orteils.

- Au plan cutané : il s'agit d'un CRST-syndrome

- . Syndrome de Raynaud des mains et des pieds, les doigts étant peu scléreux.
- . Il n'y a pas de sclérose du visage, mais on retrouve des télangiectasies sur le nez et la lèvre inférieure.
- . La radiographie des mains met en évidence des calcifications sous-cutanées.

- Au plan viscéral :

- . La malade souffre de douleurs des poignets, épaules et chevilles.
- . Il n'y a pas de dyspnée. La radiographie thoracique est normale, la capacité de diffusion à la limite de la normale.
- . Il n'y a pas de dysphagie. La manométrie oesophagienne n'est pas faite.
- . La tension artérielle est à 90/55. L'électrocardiogramme est normal, hormis un microvoltage de QRS en dérivations standard. Les fonds d'yeux montrent la présence de sclérose artérielle.

- Au plan biologique :

- . La VS est à 20 %. La numération-formule sanguine normale.
- . Petite augmentation des IgM à l'immuno-électrophorèse sérique.
- . Il n'y a ni protéinurie, ni glycosurie. La cytologie urinaire et le compte d'Addis mettent en évidence une leucocyturie (43.200 blancs par mn).

L'immuno-électrophorèse urinaire met en évidence un "minimal charge" glomérulaire.

L'azotémie est à 0,38 g/litre. La créatininémie à 8 mg/litre.

Les clairances, pratiquées dans le service du Pr. TRAEGER, ont légèrement diminuées (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans):

|            |                      |       |
|------------|----------------------|-------|
| Inuline    | : 78,5 ml/mn/1,73 m2 | (82)  |
| PAH        | : 458                | (481) |
| Urée       | : 34,5               | (36)  |
| Créatinine | : 89                 | (93)  |

Fraction filtrée = 0,17

La malade reçoit un traitement de sortie de Praxilène\*, Piasclédine\* et Propofan\*.

Elle est revue en mars 1977, sans aggravation.

Résumé :

Cette malade sclérodermique, ni protéique, ni hypertendue, présente d'une part un trouble de la filtration glomérulaire, d'autre part une légère diminution des clairances à l'urée et à l'inuline.

- o -

\* Observation n° 19 - (Dossier n° 19.097)

Madame MIR... Elise, née le 3 janvier 1923.

Cette patiente présente depuis 1940 un syndrome de Raynaud, des mains puis des pieds. Elle subit en 1970 une sympathectomie thoracique gauche qui l'améliore dans un premier temps.

Elle est suivie en consultation depuis 1974 jusqu'à sa première hospitalisation en mars 1976.

- Au plan cutané :

Il existe une acrosclérose avec syndrome de Raynaud des mains et des pieds, compliquée d'ulcérations des doigts et d'atteinte unguéale. Le visage est atteint par la sclérose et est parsemé de télangiectasies. Il existe des calcifications sous-cutanées des mains.

- Au plan viscéral, on note :

- . Une atteinte pulmonaire (diminution de la capacité de diffusion).
- . Une atteinte digestive (déchaussement des dents. La manométrie oesophagienne n'est pas faite. Pas d'anomalie oesophagienne radiologique).

- Au plan biologique, on met en évidence, lors des consultations :

- . Une eosinophilie à 18 %.
- . Des anticorps antinucléaires tachetés au 1294ème, un cryofibrinogène.
- . Il n'y a pas d'anomalie électrophorétique.
- . Il n'y a pas de protéinurie.

La malade est sous Piasclédine\*.

Elle est hospitalisée en mars 1976 :

- Il n'y a pas d'évolution nette cutanée.

- Au plan viscéral :

- . Sont apparues des brûlures oesophagiennes.
- . Un syndrome d'artériopathie des membres inférieurs (crampes, oscillations absentes, artériographie décelant des lésions artéritiques).
- . La tension artérielle est à 130/70. L'électrocardiogramme est normal. Il existe des signes du croisement sur le fond d'oeil.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 19 %, il n'y a plus d'eosinophilie. Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires.

Il existe une augmentation des IgM. Le bilan phosphocalcique est normal. Il n'y a ni glycosurie, ni protéinurie. La cytologie urinaire est normale. L'immuno-électrophorèse urinaire décèle un "minimal charge" glomérulaire.

L'azotémie est à 0,37 g/litre, la créatininémie à 12,5 mg/litre. Les clairances rénales sont faites chez le Pr. FRANCOIS, (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans) :

|            |   |                  |       |
|------------|---|------------------|-------|
| Inuline    | : | 57 ml/mn/1,73 m2 | (60)  |
| PAH        | : | 321              | (337) |
| Urée       | : | 44               | (47)  |
| Créatinine | : | 79               | (85)  |

Fraction filtrée = 0,18

Il existe donc une diminution des clairances rénales, dès le premier examen.

Au cours de l'artériographie des membres inférieurs, on note des reins petits.

La malade reçoit des vasodilatateurs.

- En juin 1977, la malade est hospitalisée, car elle présente une hypertension artérielle à 210/120. On la retrouve cependant à des chiffres variables (130/70, puis 200/100).

Le fond d'oeil montre des veines normales, mais des artères frêles et tortueuses.

Il n'y a pas d'hypertrophie du ventricule gauche retrouvée sur l'électrocardiogramme.

Le bilan rénal montre :

- . d'une part : l'absence de protéinurie et d'hyperazotémie.
- . d'autre part : la diminution des clairances rénales, faites chez le Pr. FRANCOIS :

|             |   |                              |        |                                                          |
|-------------|---|------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|
| Iothalamate |   |                              |        | [ Entre parenthèses, les<br>chiffres rapportés à 40 ans. |
| marqué      | : | 34 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> | (36,5) |                                                          |
| PAH         | : | 100                          | (107)  |                                                          |
| Urée        | : | 21                           | (23)   |                                                          |
| Créatinine  | : | 38                           | (41)   |                                                          |

Fraction filtrée = 0,34

La malade est traitée par vasodilatateurs et un diurétique (Cyclotériam\*).

- En juin 1978, un nouveau bilan est pratiqué :

- . La tension artérielle est à 140/80
- . L'azotémie est à 0,39 g/litre. La créatininémie à 13 mg/l.
- . Les clairances sont pratiquées dans le service du Pr. FRANCOIS

|            |   |                                                 |                       |
|------------|---|-------------------------------------------------|-----------------------|
| PAH        | : | 171 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> , soit 84 pour 40 | soit 184 pour 40 ans. |
| Urée       | : | 31,7                                            | soit 34               |
| Créatinine | : | 59                                              | soit 63               |

L'artériographie rénale montre un petit rein gauche inhomogène, non vascularisé dans sa partie supérieure.  
La malade reçoit des salidiurétiques.

- En mai 1979, un nouveau bilan est pratiqué :

. L'état cutané et viscéral ne s'est pas aggravé sensiblement, la tension artérielle est maintenue à 130/80 avec de l'Aldactazine (1/2 comprimé).

. Il n'y a pas de protéinurie, le compte d'Addis est normal. L'immuno-électrophorèse urinaire met en évidence un trouble de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire. L'azotémie est à 0,57 g/litre. La créatininémie à 12,5 mg/litre. Les clairances, pratiquées chez le Pr. FRANCOIS, montrent une sévère altération de la fonction rénale :

|             |   |                                                    |
|-------------|---|----------------------------------------------------|
| Iothalamate | : | 27 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> , soit 29 pour 40 ans |
| PAH         | : | 73 soit 78 pour 40 ans                             |
| Urée        | : | 19 soit 20 " 40 ans                                |
| Créatinine  | : | 34 soit 36 " 40 ans                                |

Fraction filtrée = 0,36.

La malade est régulièrement suivie en consultation. Sa tension artérielle demeure à 140/80.

Résumé :

Cette malade sclérodermique présente une grosse altération de la fonction rénale, qui a précédé dans le temps l'apparition d'une hypertension artérielle.

- o -

\* Observation n° 20 - (Dossier n° 19.336)

Madame RIB... Jeanne, née le 13 mars 1922.

Elle est hospitalisée pour bilan de sclérodermie en juillet 1976. Elle présente depuis 1974 un syndrome de Raynaud des mains, avec atteinte récente du visage.

- Au plan cutané, on retrouve :

- . Un syndrome de Raynaud compliqué d'acrosclérose avec atteinte sclérodermique des avant-bras.
- . Le visage et le décolleté sont scléreux ; il existe des télangiectasies sur le visage.

- Au plan viscéral :

- . Douleurs articulaires diffuses sans signes objectifs.
- . Il n'y a pas d'atteinte pulmonaire.
- . La manométrie œsophagienne met en évidence l'absence de motricité de la partie inférieure.
- . L'artériographie humérale révèle une artériopathie distale sévère à gauche.
- . La tension artérielle est à 120/60. L'électrocardiogramme est normal.

- Au plan biologique :

- . La vitesse de sédimentation est à 40 %. La numération et formule sanguines sont normales. Il existe des anticorps antinucléaires réticulés au 4096ème.
- . L'immuno-électrophorèse sérique met en évidence une élévation globale des immunoglobulines avec baisse de l'haptoglobuline.
- . Le bilan phosphocalcique est normal.

- . Il n'y a ni protéinurie, ni glycosurie. Le compte d'Addis est normal. La cytologie urinaire est normale.
- . L'immuno-électrophorèse urinaire révèle un "minimal charge" glomérulaire.
- . L'azotémie est à 0,28 g/litre. La créatininémie à 9 mg/litre. Les clairances, faites dans le service du Pr. TRAEGER, sont normales :

|               |                     |
|---------------|---------------------|
| - Hyposulfite | : 116 mL/mn/1,73 m2 |
| - PAH         | : 613 mL/mn/1,73 m2 |
| - Urée        | : 47                |
| - Créatinine  | : 111               |

Fraction filtrée = 0,19

La malade reçoit des vasodilatateurs et de la Piasclédine\*. Elle est revue en consultation, en février 1977 ; une aggravation de l'état cutané est notée.

#### Résumé :

Chez cette sclérodermique, il n'y a pas d'altération de la fonction rénale. Par contre, il existe un petit trouble de la filtration glomérulaire sur l'immuno-électrophorèse urinaire.

- o -

#### \* Observation n° 21 - (Dossier n° 19.521)

Madame DRO... Jeanne, née le 26 septembre 1908.

La malade souffre :

- . d'un syndrome de siccité buccale et lacrymale depuis 1973,
- . d'un syndrome de Raynaud depuis l'hiver 1974.

Elle est hospitalisée alors en 1976.

#### - Au plan cutané :

Il existe, outre le syndrome de Raynaud des mains, une atteinte du visage avec télangiectasies, une atteinte des membres, avec troubles pigmentaires.

- Au plan viscéral :

Les examens pratiqués n'ont révélé aucune atteinte articulaire, pulmonaire, digestive, ni cardiovasculaire.

Le test de Shirmer met en évidence l'absence de larmes. Il existe une augmentation des IgA salivaires.

La scintigraphie au Technecium des glandes salivaires confirme le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les sécrétions gastriques et jéjunales sont normales.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 36 %. La numération et formule sanguines sont normales. Il existe des anticorps antinucléaires réticulés au 4096ème. Il n'y a pas d'immuns-complexes.

Il n'y a ni protéinurie, ni glycosurie. La cytologie urinaire est normale.

L'immuno-électrophorèse urinaire décèle un "minimal charge" glomérulaire.

L'azotémie est à 0,22 g/litre. La créatininémie à 8 mg/litre.

Les clairances rénales, faites chez le Pr. FRANCOIS, indiquent une petite altération de la fonction rénale (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans) :

|               |                    |       |
|---------------|--------------------|-------|
| - Iothalamate |                    |       |
| marqué        | : 57 ml/mn/1,73 m2 | (66)  |
| - PAH         | : 385              | (445) |
| - Urée        | : 28               | (32)  |
| - Créatinine  | : 47               | (54)  |

Fraction filtrée = 0,45

La malade est mise à un traitement immunosuppresseur : d'abord Imurel\*, puis Chloraminophène\*.

- En Juin 1977, la malade est à nouveau hospitalisée.

Sa tension artérielle a été à plusieurs reprises trouvée à 170, puis de nouveau à 140/70.

Les examens cliniques et paracliniques ne montrent pas d'évolution. Les clairances rénales (Pr. FRANCOIS) sont diminuées par rapport au séjour précédent :

|               |                                        |     |
|---------------|----------------------------------------|-----|
| - Iothalamate | : 52 ml/mn/1,73 m2, soit pour 40 ans : | 60  |
| - PAH         | : 210 , soit pour 40 ans :             | 243 |
| - Urée        | : 48 , soit pour 40 ans :              | 55  |
| - Créatinine  | : 53 , soit pour 40 ans :              | 61  |

Fraction filtrée = 0,25.

- En mars 1978, la patiente, toujours sous chloraminophène, est hospitalisée pour un zona ophtalmique.

- . L'état sclérodermique est stable. Il n'y a pas d'atteinte pulmonaire ou digestive.
- . La tension artérielle est alors à 130/80.
- . Les examens biologiques sont inchangés. L'immuno-électrophorèse urinaire décèle toujours le "minimal change" glomérulaire. L'azotémie est à 0,12 g/litre. La créatininémie à 8 ng/litre. Les clairances rénales sont toujours abaissées.

La malade sort lorsque son zona est cicatrisé, avec la poursuite de son traitement immunosuppresseur. Elle présente en mai 1978 des troubles psychiques. Un électro-encéphalogramme, pratiqué en septembre 1978, est normal.

- En février 1979 :

Une dysphagie apparaît. La malade est suivie en consultation par son médecin traitant. La clairance de la créatinine est à 62 ml/mn.

- En septembre 1979, cette clairance diminue à 37 ml/mn.

- En novembre 1979

la patiente est hospitalisée à Romans (service du Dr PELLOUX) pour décompensation cardiaque, avec tension artérielle à 230, tableau d'oedème pulmonaire. On découvre une insuffisance rénale avec hyperazotémie (1,88 g/litre).

La malade est alors transférée à Grenoble (service du Pr. CORDONNIER). Elle présente :

. d'une part une insuffisance cardiaque, sans signe de nécrose myocardique, sans péricardite. Il s'agirait éventuellement d'une embolie pulmonaire ;

. d'autre part, une insuffisance rénale avec :

- oligurie à 200-300 ml/24 heures.
- azotémie à 4 g/litre
- créatininémie à 96 mg/litre
- kaliémie à 6,5 mEq/litre.

Une épuration extra-rénale est mise en route par cathéter dans la veine fémorale.

Le 7 décembre 1979, la malade fait une nécrose myocardique, et perd progressivement conscience. Elle meurt le 9 décembre 1979.

### Résumé :

Cette sclérodermique, atteinte d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, a présenté dès le 1er examen rénal pratiqué (3 ans après le début de sa maladie) une altération de la fonction rénale associée à un "minimal change" glomérulaire à l'immuno-électrophorèse. Secondairement, sont apparues une hypertension artérielle, puis une insuffisance rénale grave. La malade est morte en insuffisance rénale 6 ans après le début de sa maladie sclérodermique.

- o -

### \* Observation n° 22 - (Dossier n° 19.613)

Madame AUJ... Yvette, née le 25 janvier 1939.

Cette femme est hospitalisée en janvier 1977 pour bilan de sclérodermie.

Cette sclérodermie évolue depuis 1957, et est devenue extrêmement invalidante puisque la malade ne peut plus se servir de ses mains et qu'elle marche avec peine.

Elle reçoit de la cortisone depuis 1965.

#### - Au plan cutané :

La sclérodactylie est intense. Les doigts sont recroquevillés. Le visage, les oreilles, le cuir chevelu sont atteints par la sclérose, ainsi que les jambes et avant-bras.

#### - Au plan viscéral :

Les articulations sont raides.

La radiographie pulmonaire montre un aspect fibreux.

Les dents se déchaussent.

L'artériopathie des membres inférieurs est sévère.

La tension artérielle est à 105/60. L'électrocardiogramme est normal.

#### - Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 50 %. Il existe des anticorps antinucléaires réticulés au 1024ème, et une augmentation des IgG.

On ne retrouve pas de protéinurie. L'immuno-électrophorèse urinaire est normale. L'azotémie est à 0,22 g/litre.

Les clairances rénales (Pr FRANCOIS), sont normales.

|             |                                 |
|-------------|---------------------------------|
| Iothalamate |                                 |
| marqué      | : 133 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> |
| PAH         | : 668                           |

Fraction filtrée = 0,20

Le traitement comprend : des antalgiques, la cortisone que la malade prend depuis 1965.

En novembre 1977, elle subira une désarticulation du deuxième orteil gauche, gangréné et surinfecté.

- Un nouveau bilan est entrepris en février 1978 :

- . L'état général est abaissé (poids : 38 kg)
- . On découvre une atteinte oesophagienne avec brûlures, et dilatation oesophagienne sur la radiographie.
- . La tension artérielle est à 105/60. Sur l'électrocardiogramme est apparu un microvoltage de QRS en dérivations standard.

- Au plan biologique :

. Il existe une augmentation de la vitesse de sédimentation à 55 %, une anémie normochrome modérée, une leucopénie à 3900, des anti-corps antinucléaires homogènes au 16.000ème, des immuns-complexes circulants à 10,4 %, une hypergammaglobulinémie.

. Le bilan phosphocalcique est normal. La cytologie urinaire est normale. L'immuno-électrophorèse urinaire, l'azotémie, la créatininémie sont normales.

. Les clairances rénales (Pr. FRANCOIS) ont diminué par rapport au séjour précédent.

|            |                                 |
|------------|---------------------------------|
| Chrome 51  | : 42 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>  |
| PAH        | : 198 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> |
| Urée       | : 24 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>  |
| Créatinine | : 43 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>  |

Fraction filtrée = 0,20.

La malade reçoit des anti-inflammatoires, des tranquillisants, et la cortisone.

Résumé :

Chez cette femme, atteinte de sclérodermie sévère, le premier bilan rénal pratiqué 20 ans après le début de sa maladie est normal. Par contre, la fonction rénale est diminuée 1 an après ce bilan.

\* Observation n° 23 - (Dossier n° 19.646)

Madame RAC... Cécilia, née le 1er mars 1920.

Elle est hospitalisée en février 1977 pour bilan de sclérodermie.

- Au plan cutané, elle présente :

- . un syndrome de Raynaud évoluant depuis 1955, qui se complique d'acrosclérose modérée.
- . Quelques télangiectasies du visage.

- Au plan viscéral :

Elle n'a aucune atteinte articulaire, ni pulmonaire.

La manométrie œsophagienne met en évidence : une hypotonie de la partie inférieure.

La malade présente, durant son séjour à l'hôpital 2 poussées tensionnelles à 240/120, avec épistaxis ; l'électrocardiogramme révèle un petit trouble de la repolarisation.

- Au plan biologique :

- . Une eosinophilie révèle une anguillulose.
- . Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires.
- . L'électrophorèse et immuno-électrophorèse sériques sont normales.
- . Il n'y a pas de protéinurie. L'immuno-électrophorèse urinaire est normale.
- . L'azotémie est à 0,35 g/litre.
- . Les clairances rénales (Pr. FRANCOIS) révèlent une diminution isolée du PAH par rapport à la normale.

|                 |                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------|
| - Iothalamate : | 74 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> , soit pour 40 ans : 81 |
| - PAH :         | 305 , soit pour 40 ans : 336                         |
| - Urée :        | 60 , soit pour 40 ans : 66                           |
| - Créatinine :  | 72 , soit pour 40 ans : 79                           |

Fraction filtrée = 0,24.

Par ailleurs, on découvre un diabète que l'on traite par Diamicron.

- En septembre 1977, un nouveau bilan montre à nouveau la diminution de la clairance au PAH (198 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>) isolée, alors que la tension artérielle est à 135/40; l'azotémie à 0,35 g/litre, et qu'il n'y a pas de protéinurie.

- En novembre 1978, la malade est hospitalisée car elle présente une hypertension artérielle à 210/80, provoquant des épistaxis. Le fond d'oeil montre des veines dilatées, des artères tortueuses avec des signes du croisement.

L'azotémie et la créatininémie sont normales.

Le Pr. FRANÇOIS pratique une biopsie rénale, que Madame le Docteur GILLY interprète :

" Les lésions vasculaires sont minimales : épaississement avec dépôts sous endothéliaux des artérioles glomérulaires et interlobulaires. Petite thrombose d'une artère préglomérulaire. Dépôts au pôle vasculaire des glomérules.

En immunofluorescence, il existe des dépôts vasculaires de C3, des dépôts d'IgM, en micrograins sur tous les glomérules, sur quelques anses et dans le mésangium."

Cet examen met en évidence l'aspect très remanié de la média des artères interlobulaires.

Résumé : Cette malade sclérodermique, hypertendue, présente une diminution isolée de la clairance au PAH.

- o -

\* Observation n° 24 - (Dossier n° 19.686)

Madame BAS.... Catherine, née le 6 janvier 1920

Cette patiente est suivie à la consultation de dermatologie depuis octobre 1973 pour une sclérodermie qui associe :

- . un syndrome de Raynaud des mains, avec acrosclérose,
- . des angiomes télangiectasiques du visage et des mains,
- . des arthropathies à type de polyarthrite rhumatoïde traitées par salicylés, puis par des corticoïdes (Solupred\*, 1 comprimé par jour depuis janvier 1974),
- . une hypertension artérielle.

- En avril 1976, on découvre une atteinte pulmonaire avec pleurésie et syndrome restrictif, et des anticorps antinucléaires homogènes au 4096e.

A cette époque, il n'y a pas de protéinurie, l'immuno-électrophorèse urinaire révèle un trouble de la réabsorption tubulaire. L'azotémie est à 0,35 g/litre, la créatininémie à 10,5 mg/litre. Les clairances rénales (Pr. TRAEGER) sont légèrement diminuées :

|              |                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| - Inuline    | : 73 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> , soit pour 40 ans : 78 |
| - PAH        | : 354, soit pour 40 ans : 381                          |
| - Urée       | : 38 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>                         |
| - Créatinine | : 78 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>                         |

Fraction filtrée = 0,20

La corticothérapie, instituée en janvier 1974, est arrêtée en avril 1976.

La malade est hospitalisée en dermatologie en mars 1977.

- Au plan cutané :

Il existe une sclérodactylie modérée, peu évolutive.

- Au plan viscéral :

Il n'y a pas d'aggravation de l'atteinte pulmonaire, la motricité oesophagienne est un peu anormale, la tension artérielle est à 200/110.

- Au plan biologique :

Il n'y a pas de protéinurie. L'azotémie est à 0,48 g/litre. Les clairances rénales (Pr. FRANCOIS) sont abaissées par rapport à la normale : (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans)

|               |                                     |
|---------------|-------------------------------------|
| - Iothalamate |                                     |
| marqué        | : 47 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> (50) |
| - PAH         | : 177 (190)                         |
| - Urée        | : 44 (48)                           |
| - Créatinine  | : 55 (60)                           |

Fraction filtrée = 0,26

Un essai de traitement par les beta-bloquants est tenté contre l'hypertension artérielle, en décembre 1977. Par ailleurs, un traitement antidépresseur par Anafranil\*, dès janvier 1978, potentialise l'action du  $\beta$  bloquant, qu'on arrête alors. La tension artérielle est devenue normale.

La malade est revue en septembre 1979 :

- . la tension artérielle est à 160/110
- . il existe une protéinurie à 18 cg/litre
- . l'azotémie et la créatinine sont normales.

Résumé :

Cette malade sclérodermique, hypertendue, présente une diminution globale de la fonction rénale, mise en évidence par l'examen des clairances rénales.

- o -

\* Observation n° 25 - (Dossier n° 19.761)

Madame CHA... Pierrette, née le 19 juin 1924.

Cette malade est hospitalisée en mars 1977 pour une sclérodermie ayant débuté par un syndrome de Raynaud en 1944.

- Au plan cutané :

Il s'agit d'un CRST-syndrome, avec :

- . syndrome de Raynaud des mains compliqué de sclérose des doigts ;
  - . le visage, sclérodermique, présente des télangiectasies.
- Il existe des calcifications sous-cutanées.

- Au plan viscéral :

. La malade présente un syndrome restrictif, avec une capacité de diffusion conservée. Le sang se désature en oxygène lors de l'effort.

. Il existe une atteinte oesophagienne typique, et une diminution de la sécrétion salivaire et lacrymale.

. La tension artérielle est à 120/70. Le coeur est élargi sur la radiographie thoracique ; l'électrocardiogramme montre un bloc de branche droit complet, avec microvoltage de QRS. Il n'y a pas d'hypertrophie ventriculaire gauche. Les fonds d'yeux présentent des artères tortueuses.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 25 %. La numération sanguine est normale ; il n'y a pas d'anticorps antinucléaires, ni de cryoglobulines.

L'immuno-électrophorèse sanguine révèle une augmentation des immunoglobulines portant sur les IgG.

Le bilan phosphocalcique est normal. Il n'y a pas de glycosurie.

Il existe une petite protéinurie à 0,19 g/24 heures, qui, à l'immuno-électrophorèse urinaire, est de type peu sélectif.

L'azotémie est à 0,20 g/litre.

Les clairances rénales, faites dans le service du Pr. FRANCOIS, sont normales, sauf celle, isolée du PAH (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans) :

|               |                     |       |
|---------------|---------------------|-------|
| - Iothalamate | : 81 ml/mn/1,73 m2  | (85)  |
| - PAH         | : 300 ml/mn/1,73 m2 | (315) |
| - Urée        | : 79 ml/mn/1,73 m2  | (87)  |
| - Créatinine  | : 123 ml/mn/1,73 m2 |       |

Fraction filtrée = 0,27.

La malade reçoit de la Piasclédine\* et des tranquillisants.

#### Résumé :

Cette patiente sclérodermique, présente une protéinurie associée à une diminution isolée de la clairance au PAH.

- o -

#### \* Observation n° 26 - (Dossier n° 19.859)

Madame MAL... Claudine, née le 25 novembre 1904.

Cette patiente est hospitalisée en juin 1977 pour bilan de sclérodermie.

#### - Au plan cutané :

Elle présente : un syndrome de Raynaud des mains qui évolue depuis 1967, compliqué d'ulcérations digitales. L'amputation d'un doigt a été nécessaire ;

: des télangiectasies sur le visage.

#### - Au plan viscéral :

On ne retrouve pas d'atteinte pulmonaire, mais une dyskinésie oesophagienne est mise en évidence par la manométrie.

Il existe un gros coeur, associé à un microvoltage de QRS, faisant soupçonner la péricardite.

La tension artérielle est normale.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 20 %, la numération et formule sanguines normales.

Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires, ni de cryoglobulines.  
L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse sériques sont normales.  
L'azotémie est à 0,48 g/litre. La créatininémie à 8 mg/litre.  
Il n'y a pas de protéinurie. La cytologie urinaire est normale.

Les clairances rénales, faites chez le Pr. TRAEGER, sont normales (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans) :

|            |                    |       |
|------------|--------------------|-------|
| Inuline    | : 75 ml/mn/1,73 m2 | (87)  |
| PAH        | : 397ml/mn/1,73 m2 | (459) |
| Urée       | : 44 ml/mn/1,73 m2 | (51)  |
| Créatinine | : 87 ml/mn/1,73 m2 |       |

Fraction filtrée = 0,19 :

La malade reçoit un traitement de Tandéril\* et de Piasclédine\*.

Résumé : Cette patiente sclérodermique ne présente pas d'atteinte rénale.

- o -

\* Observation n° 27 - (Dossier n° 19.899)

Madame GAC... Germaine, née le 1er janvier 1899.

Cette patiente présente un syndrome de Raynaud depuis l'âge de 37 ans.

Elle est hospitalisée en juin 1977, à l'âge de 78 ans, pour des ulcères multiples de la jambe gauche évoluant depuis 1963.

Le diagnostic de sclérodermie est alors évoqué.

- Au plan cutané, la malade présente :

- . Une acrosclérose importante avec perte unguéale.
- . Une sclérose du visage, avec rides radiées péribuccales, et télangiectasies.
- . Une atteinte des jambes et avant-bras.
- . Il existe des concrétions calcaires sous-cutanées.

- Au plan viscéral , il existe :

. Une atteinte ostéoarticulaire avec ankylose des chevilles, raideur des genoux et poignets.

. Il n'y a pas de signes fonctionnels respiratoires. L'exploration fonctionnelle ne peut être faite chez cette malade âgée, en mauvais état général.

. Il n'y a pas de signes fonctionnels digestifs. Le radio-cinéma oesophagien met en évidence l'absence de motricité de l'oesophage dans sa partie inférieure.

. Enfin, il existe d'énormes ulcères malléolaires. Sa tension artérielle est à 110/70. L'électrocardiogramme est normal. On ne peut vérifier le fond d'oeil en raison d'une cataracte bilatérale.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 37 %. La numération et formule sanguines sont normales. Il existe des anticorps antinucléaires homogènes et réticulés au 256e. Il n'y a pas d'immuns complexes.

L'immuno-électrophorèse et électrophorèse sériques sont normales.

Il n'y a pas d'albuminurie. L'immuno-électrophorèse urinaire est normale.

L'azotémie est à 0,35 g/litre. La créatininémie à 12 mg/litre.

Les clairances (Pr. FRANCOIS) sont très diminuées (entre parenthèses, les chiffres rapportés à 40 ans) :

|   |             |                     |            |
|---|-------------|---------------------|------------|
| [ | Iothalamate | : 32 ml/mn/1,73 m2  | (39ml/mn)  |
|   | PAH         | : 127 ml/mn/1,73 m2 | (154ml/mn) |
|   | Urée        | : 29 ml/mn/1,73 m2  | (35ml/mn)  |
|   | Créatinine  | : 39 ml/mn/1,73 m2  | (47ml/mn)  |

Fraction filtrée = 0,25.

La malade sort avec Piasclédine\*. Ses ulcères ont été greffés. Elle est revue en mars 1978, son état est alors stationnaire, sa tension artérielle à 95/60.

Résumé :

Chez cette patiente sclérodermique, l'examen des clairances a permis de déceler une atteinte rénale.

\* Observation n° 28 - (Dossier n° 19.904)

Madame FEU... Simone, née le 8 décembre 1924.

Cette malade présente un syndrome de Raynaud depuis l'âge de 20 ans (1944). Elle est hospitalisée en juin 1977, pour bilan de sclérodermie.

- Au plan cutané, elle présente :

. une sclérodactylie modérée.

- Au plan viscéral :

On retrouve une fibrose musculaire, une dyspnée et une dysphagie. Les examens paracliniques n'ont pu être pratiqués. Il existe également une lithiase biliaire et une cirrhose.

La tension artérielle est à 120/94. On découvre une sclérose myocardique et une péricardite.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est très élevée (102 mm à la 1ère heure). La numération sanguine est normale. Il n'y a ni anticorps antinucléaires, ni cryoglobulines. L'immuno-électrophorèse sérique révèle une augmentation des IgM, chiffrée à 404 mg/100 ml.

Il existe une protéinurie à 3,37 g/litre, et à l'immuno-électrophorèse urinaire, un important trouble de la filtration glomérulaire. L'azotémie est à 0,20 g/litre.

Les clairances mesurant la filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal n'ont pas été faites.

[ Clairance à l'urée : 26 ml/mn,  
[ Clairance à la créatinine : 34 ml/mn.

Il existe des produits de dégradation de la fibrine dans les urines (45 ng en 24 heures).

La biopsie rénale ne peut être pratiquée en raison de troubles de la coagulation.

La malade sort de l'hôpital avec 1/2 comprimé d'Aldactazine.

Résumé :

Cette sclérodermique présente une atteinte rénale avec protéinurie, diminution des clairances à l'urée et à la créatinine par rapport aux valeurs normales. Les autres clairances n'ont pas été pratiquées.

\* Observation n° 29 - (Dossier n° 19.944)

Madame CAR... Anna, née le 22 septembre 1927.

Cette malade présente en hiver 1976 un syndrome de Raynaud, puis au printemps 1977, une dysphagie. Elle est hospitalisée en juillet 1977.

- Au plan cutané, il existe :

. une acrosclérose, une atteinte sclérodermique du visage, des avant-bras et des jambes, et des troubles de la pigmentation.

- Au plan viscéral :

- . Il n'y a pas d'atteinte pulmonaire.
- . Le radio-cinéma met en évidence une profonde altération de la motricité oesophagienne dans sa totalité.
- . La tension artérielle est à 105/60. L'électrocardiogramme n'est pas anormal.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 35 %. La numération et formule sanguines sont normales. Il existe des anticorps antinucléaires réticulés au 256e. Il n'y a pas de cryoglobulines.

L'immuno-électrophorèse sanguine montre une légère augmentation des IgG.

Le bilan phosphocalcique est normal. Il n'y a pas de protéinurie. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse urinaires sont normales. L'azotémie est à 0,37 g/litre. La créatininémie à 8,5 mg/litre.

Les clairances, faites chez le Pr. TRAEGER, sont normales :

|            |                     |
|------------|---------------------|
| Inuline    | : 108 ml/mn/1,73 m2 |
| PAH        | : 766 ml/mn/1,73 m2 |
| Urée       | : 70 ml/mn/1,73 m2  |
| Créatinine | : 159 ml/mn/1,73 m2 |

Fraction filtrée = 0,14

La malade reçoit un traitement de Piasclédine\* et Collagénan\*.

Résumé : Cette femme sclérodermique n'a pas d'atteinte rénale.

\* Observation n° 30 - (Dossier n° 20.068)

Madame CAR... Paulette, née le 24 septembre 1931.

Le premier signe de la maladie est un syndrome de Raynaud en hiver 1975. La malade est hospitalisée en octobre 1977.

- Au plan cutané, elle présente :

- . une sclérodactylie,
- . une atteinte du visage sclérodermique, avec télangiectasies.

- Au plan viscéral :

Il existe une dyspnée à l'effort, mais la radiographie pulmonaire et l'exploration fonctionnelle respiratoire sont normales. Il n'y a ni atteinte digestive, ni atteinte ostéo-articulaire.

Une artériographie humérale gauche met en évidence une atteinte artérielle distale sévère.

La tension artérielle est à 140/80. Le fond d'oeil est normal.

Par ailleurs, on découvre un adénome thyroïdien toxique, qu'on traitera chirurgicalement.

- Au plan biologique :

Tous les examens pratiqués sont normaux (vitesse de sédimentation. Numération sanguine. Electrophorèse et immuno-électrophorèse sanguines et urinaires. Recherche d'anticorps, de cryoglobulines).

L'azotémie est à 0,37 g/litre.

La créatininémie à 8,5 mg/litre.

Il n'y a pas de protéinurie.

- Examen des clairances (Pr. FRANCOIS) :

La clairance à l'iothalamate marqué à l'iode 125 ne peut être pratiquée, car une scintigraphie thyroïdienne a été faite très peu de temps auparavant.

|              |                     |                         |
|--------------|---------------------|-------------------------|
| [ PAH        | : 361 ml/mn/1,73 m2 | (370 ml/mn pour 40 ans) |
| [ Urée       | : 72 ml/mn/1,73 m2  | ( 74 ml/mn pour 40 ans) |
| [ Créatinine | : 81,5 ml/mn        | ( 83 ml/mn pour 40 ans) |

Fraction filtrée = 0,22

La malade sort du service de dermatologie pour le service de chirurgie qui pratiquera une lobectomie thyroïdienne.

Résumé : Cette patiente sclérodermique ne présente qu'une diminution isolée de la clairance du PAH. Celle de l'iothalamate n'a pu être faite.

\* Observation n° 31 - (Dossier n° 20.073)

Madame FIO... Ida, née le 24 mars 1904.

Cette malade présente depuis 20 ans un syndrome de Raynaud, qui a nécessité, en 1973, une sympathectomie dorsale. Elle est hospitalisée en dermatologie en octobre 1977.

- Au plan cutané :

Il existe une sclérodactylie avec des taches purpuriques sur les doigts.

- Au plan viscéral :

La malade est dyspnéique, la radiographie pulmonaire montre une fibrose diffuse. L'exploration fonctionnelle met en évidence un syndrome restrictif et une hypoxémie d'effort.

La malade est dysphagique. Les radiographies oesophagiennes ne mettent pas en évidence de troubles de la motricité.

La tension artérielle est à 155/90. L'électrocardiogramme est normal.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation et la numération sanguine sont normales. Il existe des anticorps antinucléaires au 256e. Il n'y a pas de cryoglobulines.

Il n'y a pas de protéinurie et l'immuno-électrophorèse est normale. L'azotémie est à 0,38 g/litre.

Il existe une diminution isolée de la clairance du PAH, mais celle de l'iothalamate marqué n'a pas été faite :

|   |            |                     |                         |
|---|------------|---------------------|-------------------------|
| [ | PAH        | : 275 ml/mn/1,73 m2 | (318 ml/mn pour 40 ans) |
|   | Urée       | : 57 ml/mn/1,73 m2  | (66 ml/mn pour 40 ans)  |
|   | Créatinine | : 121 ml/mn/1,73 m2 | (140 ml/mn pour 40 ans) |

Fraction filtrée = 0,44

La malade sort du service avec de la Piasclédine\* et du Praxilène\*.

En avril 1978, sa tension artérielle s'élève à 170/80. En juin 1979, elle est retrouvée à 150/80, mais la malade refuse l'hospitalisation.

Résumé :

Chez cette malade sclérodermique, en l'absence de clairance à l'iothalamate marqué, il existe une diminution isolée de la clairance au PAH. Cette malade est, par ailleurs, hypertendue.

\* Observation n° 32 - (Dossier n° 20.199)

Madame GAL... Martine, née le 10 mars 1951.

En 1976, elle présente une acrocyanose des mains, qui se complique progressivement de sclérodactylie. En novembre 1977, elle subit une sympathectomie axillaire gauche qui l'améliore sensiblement. Elle est hospitalisée en janvier 1978 pour bilan de sclérodermie.

- Au plan cutané, elle présente :

- . une sclérodactylie avec escarres pulpaire,
- . une discrète induration du visage avec télangiectasies.

- Au plan viscéral :

- . Il n'y a pas d'atteinte ostéo-articulaire, ni pulmonaire, ni digestive.
- . L'artériographie humérale met en évidence une artérite distale. La tension artérielle est à 110/65. L'électrocardiogramme est normal, ainsi que le fond d'oeil.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 13 %. La numération et formule sanguines sont normales. Les anticorps antinucléaires homogènes sont à un taux faible (256e). Pas de cryoglobulines, pas d'immuns-complexes. L'électrophorèse sanguine est normale, ainsi que le bilan phosphocalcique.

Il n'y a pas de protéinurie, mais l'immuno-électrophorèse urinaire décèle un "minimal charge" glomérulaire. L'azotémie est à 0,18 g/litre. La créatininémie à 9 mg/litre. Les clairances rénales ont été faites dans le service du Pr. FRANCOIS, seule celle de l'urée est basse :

|              |                     |
|--------------|---------------------|
| clairance :  |                     |
| à l'EDTA     | : 105 ml/mn/1,73 m2 |
| PAH          | : 540 ml/mn/1,73 m2 |
| Urée         | : 43 ml/mn/1,73 m2  |
| - Créatinine | : 79,5ml/mn/1,73 m2 |

Fraction filtrée = 0,19

La malade reçoit un traitement de Fonzylane\*. Un an plus tard, la malade va bien.

Résumé : Cette femme sclérodermique, non hypertendue, non protéinurique, présente cependant un trouble de la filtration glomérulaire ("minimal charge") et une diminution de la clairance à l'urée.

\* Observation n° 33 - (Dossier n° 20.420)

Monsieur FAU... Claudius, né le 16 juin 1908.

Ce malade est hospitalisé en mai 1978 pour bilan de sclérodermie. Il présente depuis 1 an une paresthésie des mains aggravée par le froid.

- Au plan cutané : Il présente une sclérodactylie des mains et des pieds.

- Au plan viscéral :

Il n'y a ni atteinte ostéo-articulaire, ni pulmonaire, ni digestive.

La tension artérielle est à 155/80. L'électrocardiogramme est normal.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 19 %. La numération et formule sanguines sont normales. Il n'y a ni anticorps antinucléaires, ni cryoglobuline, ni cryofibrinogène. Le bilan phosphocalcique est normal.

Le malade n'a ni protéinurie, ni glycosurie.

L'azotémie est à 0,23 g/litre. La créatininémie à 12 mg/litre.

Les clairances ont été pratiquées dans le service du Pr. FRANCOIS. Il existe une diminution de celles du chrome 51 et du PAH par rapport à la normale (entre parenthèses les chiffres pour 40 ans) :

|            |                     |             |
|------------|---------------------|-------------|
| Chrome 51  | : 47 ml/mn/1,73 m2  | (54 ml/mn)  |
| PAH        | : 292 ml/mn/1,73 m2 | (338 ml/mn) |
| Créatinine | : 88 ml/mn/1,73 m2  | (102 ml/mn) |
| Urée       | : 67 ml/mn/1,73 m2  | (77 ml/mn)  |

Fraction filtrée = 0,15

Le malade reçoit de l'Aspegic\*, du Torental\*, et Piasclédine\*.

Résumé :

Ce malade sclérodermique, présente une hypertension et une altération de la fonction rénale mise en évidence par la diminution des clairances qui mesurent la filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal.

\* Observation n° 34 - (Dossier n° 20.627)

Madame RIZ... Anne-Marie, née le 22 juillet 1933.

Cette malade présente un syndrome de Raynaud depuis 1966, et subit en 1974 une sympathectomie dorsale droite.

En 1973, une atteinte pulmonaire est mise en évidence.

Elle est hospitalisée en dermatologie en septembre 1978.

- Au plan cutané, on note :

. Une sclérodactylie avec rétraction en griffe des mains. Les pieds sont également touchés. Le visage et les cuisses sont sclérodermiques.

. Il existe des troubles de pigmentation sur les membres inférieurs. Des calcifications sous-cutanées des pouces et index sont mises en évidence.

- Au plan viscéral :

La malade souffre de douleurs articulaires des mains. Elle est dyspnéique ; les poumons ont un aspect de fibrose diffuse sur la radiographie. Il existe une atteinte caractéristique à l'exploration fonctionnelle et à la gazométrie.

La malade souffre de dysphagie et de pyrosis. La radiographie oesophagienne révèle un méga-oesophage, et le cinéma, une absence totale de la motricité des 2/3 inférieurs de l'oesophage.

L'artériographie humérale met en évidence une artérite digitale sévère. L'artériographie des membres inférieurs montre également une artériopathie distale avec résorption osseuse des orteils.

La tension artérielle est à 120/80. Il existe un microvoltage sur le tracé électrique, mais le coeur est de volume normal.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est élevée (44 %). La numération-formule est normale. Il existe des anticorps antinucléaires réticulés à un taux faible (256e). Il n'y a ni cryoglobulines, ni cryofibrinogène. On trouve une hypergammaglobulinémie avec des protéines totales à 78 g/litre.

On ne retrouve ni protéinurie, ni glycosurie. Le compte d'Addis est normal, la cytologie et culture urinaires sont normales, ainsi que l'immuno-électrophorèse urinaire.

L'azotémie est à 0,21 g/litre.

Les clairances (Pr. FRANCOIS) sont normales, sauf celle de la créatinine, un peu diminuée :

|             |                     |
|-------------|---------------------|
| Iothalamate | : 89 ml/mn/1,73 m2  |
| PAH         | : 385 ml/mn/1,73 m2 |
| Urée        | : 62 ml/mn/1,73 m2  |
| Créatinine  | : 68 ml/mn/1,73 m2  |

Fraction filtrée = 0,22...

La malade reçoit Piasclédine\*, Praxilène\* et Tranxène\*.

Résumé : Cette malade sclérodermique ne présente pas d'atteinte rénale, hormis une diminution de la clairance à la créatinine.

- o -

\* Observation n° 35 - (Dossier n° 20.895)

Madame CIA... Danielle, née le 24 juillet 1929

Cette patiente est hospitalisée en janvier 1979, alors qu'elle présente un syndrome de Raynaud des mains depuis 1977 (qui aurait débuté curieusement en été).

- Au plan cutané :

Il existe un syndrome de Raynaud des mains et des pieds avec escarres pulpaires et doigts boudinés. Le visage est sclérodermique et présente des télangiectasies. Le tronc est sclérodermique. Il existe un ulcère sur le talon gauche.

- Etat viscéral :

On découvre des images pulmonaires réticulo-nodulaires et une diminution de la capacité de diffusion sans signes fonctionnels respiratoires.

La malade souffre de dysphagie, de brûlures et pyrosis. Le radio-cinéma oesophagien met en évidence une akynésie totale de l'oesophage.

La tension artérielle est à 130/70. L'électrocardiogramme est normal.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est à 20 %. On découvre une leucocytose avec 73 % de polynucléaires neutrophiles (9400 globules blancs).

Des anticorps antinucléaires homogènes sont décélés à un taux faible (256e). Il n'y a pas de cryoglobulines. Le bilan phosphocalcique est normal. Il n'y a ni glycosurie, ni albuminurie. Le compte d'Addis et la cytologie urinaire sont normaux. Azotémie à 0,26 g/litre; Créatininémie à 7 mg/litre.

Les clairances (Pr. FRANCOIS) sont diminuées par rapport à la normale (entre parenthèses, les chiffres pour 40 ans) :

|               |   |                   |       |
|---------------|---|-------------------|-------|
| - Iothalamate |   |                   |       |
| marqué        | : | 51 ml/mn/1,73 m2  | (56)  |
| - PAH         | : | 264 ml/mn/1,73 m2 | (291) |
| - Urée        | : | 32 ml/mn/1,73 m2  | (35)  |
| - Créatinine  | : | 55 ml/mn/1,73 m2  | (61)  |

Fraction filtrée = 0,19.

La malade reçoit un traitement de Cortancyl\* et Synacthène Retard.

Résumé : Cette malade sclérodermique, non hypertendue, non protéinurique, non hyperazotémique, a cependant une altération rénale mise en évidence par l'examen des clairances rénales.

- o -

\* Observation n° 36 - (Dossier n° 20.855)

Madame MIR... Danielle, née le 17 décembre 1950.

Cette femme présente un syndrome de Raynaud des mains depuis 1968. Elle est hospitalisée en janvier 1979 en dermatologie pour bilan de sclérodermie.

- Etat cutané :

Le syndrome de Raynaud s'est compliqué d'acrosclérose, avec cicatrices pulpaire.

Le visage est atteint par la sclérodermie.

- Au plan viscéral :

Il n'y a ni atteinte ostéo-articulaire, ni atteinte pulmonaire. Par contre, il existe des brûlures oesophagiennes depuis 1 an, et la manométrie oesophagienne met en évidence une diminution de la motricité des 2/3 inférieurs de l'oesophage.

La tension artérielle est à 100/70. Le coeur est normal.

- Au plan biologique :

La vitesse de sédimentation est normale, ainsi que les examens sériques.

On retrouve une discrète protéinurie (0,12 g/24 heures). La cytologie urinaire et la culture précisent une infection urinaire à E. coli. L'azotémie est à 0,20 g/litre. La créatininémie à 9 mg/litre.

Il existe une diminution de la clairance du PAH (Pr. FRANCOIS):

|                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| - Iothalamate : | 86 ml/mn/1,73 m2  |
| - PAH :         | 277 ml/mn/1,73 m2 |
| - Urée :        | 53 ml/mn/1,73 m2  |
| - Créatinine :  | 86 ml/mn/1,73 m2  |

Fraction filtrée = 0,28

La malade part du service avec un traitement de Pipram\*, vasodilatateurs et Piasclédine\*.

Résumé : Cette malade sclérodermique présente une atteinte rénale avec diminution de la clairance au PAH.

- o -

\* Observation n° 37 - (Dossier n° 21.237)

Madame DRO... Marie, née le 23 mars 1950.

Elle présente un syndrome de Raynaud depuis 1974. Elle est hospitalisée en septembre 1979.

- Etat cutané :

On constate une sclérodermie associée à une atteinte scléreuse du visage.

- Etat viscéral :

Il n'y a ni atteinte ostéo-articulaire, ni atteinte pulmonaire, mais une atteinte oesophagienne caractéristique de la sclérodermie systémique.

La tension artérielle est à 120/60, l'électrocardiogramme et le fond d'oeil sont normaux.

- Examens biologiques :

Ils sont normaux (vitesse de sédimentation, numération sanguine, recherche d'anticorps antinucléaires, de cryoglobulines, électrophorèse sérique, bilan phosphocalcique).

Il n'y a ni glycosurie, ni protéinurie. Les examens d'urine (cytologie, uroculture, compte d'Addis) sont normaux. L'immuno-électrophorèse urinaire est normale.

L'azotémie est à 0,22 g/litre. La créatininémie à 10 mg/litre.

Il existe une diminution isolée de la clairance au PAH (Pr. FRANCOIS) :

|               |                     |
|---------------|---------------------|
| - Iothalamate |                     |
| marqué        | : 102 ml/mn/1,73 m2 |
| - PAH         | : 329 ml/mn/1,73 m2 |
| - Urée        | : 77 ml/mn/1,73 m2  |
| - Créatinine  | : 82 ml/mn/1,73 m2  |

Fraction filtrée = 0,30.

La malade sort avec un traitement vasodilatateur.

Résumé : Cette malade sclérodermique présente une diminution isolée de la clairance au PAH.

- o -

\* Observation n° 38 - (Dossier 20.589)

Monsieur PER... Alphonse, né le 18 janvier 1911.

Il présente depuis 1970 un syndrome de Raynaud des mains, lorsqu'il est hospitalisé en dermatologie en juin 1978.

- Au plan cutané :

Il existe une sclérodactylie sévère compliquée de gangrène des doigts.

Les membres inférieurs sont également atteints. Le visage présente des télangiectasies.

- Au plan viscéral :

Le malade a une hydarthrose des 2 genoux. La manométrie révèle une atteinte oesophagienne caractéristique. La gazométrie respiratoire met en évidence une diminution de la capacité de diffusion de 40 %.

La tension artérielle est à 140/80. Le tracé électrique est normal.

- Au plan biologique :

La numération sanguine révèle une hyperleucocytose à 16.000. Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires.

On découvre des immuns-complexes circulants au taux de 5,2 %. Le complément est normal. Il n'y a pas de cryoglobulines. Il existe une légère augmentation des  $\alpha$  2 globulines (18 % de 73 g de protéines sériques).

Il n'y a ni glycosurie, ni protéinurie. L'azotémie est à 0,29 g/litre. La créatininémie à 10 mg/litre. La clairance de la créatinine à 103 ml/mn.

- Le 27 juillet 1978, le malade est amputé de plusieurs doigts gangréneux.

- En juillet 1979, il subit un nouveau bilan :

Il n'y a pas d'évolution sur le plan clinique. Le malade a une prothèse supplant l'absence des doigts.

Il n'y a ni protéinurie, ni glycosurie. La tension artérielle est à 165/80.

La créatininémie est à 11,3 mg/litre, l'azotémie à 0,42 g/litre.

Il existe une diminution globale des clairances, faites dans le service du Pr. FRANCOIS, (entre parenthèses, les chiffres pour 40 ans) :

|             |   |                               |             |
|-------------|---|-------------------------------|-------------|
| Iothalamate |   |                               |             |
| marqué      | : | 58 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>  | (67 ml/mn)  |
| PAH         | : | 303 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> | (350 ml/mn) |
| Urée        | : | 29 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>  | (33 ml/mn)  |
| Créatinine  | : | 61 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>  | (71 ml/mn)  |

Fraction filtrée = 0,19

Le malade reçoit un traitement de Piasclédine\*.

Résumé :

Ce malade sclérodermique présente une altération de la fonction rénale ; une hypertension est apparue au cours du 3ème bilan, 9 ans après le début de sa maladie.

### III - Résultats

Notre série porte sur 39 sclérodermiques, 28 femmes et 10 hommes.

- Age moyen : 58 ans (de 28 à 80 ans)
- Délai entre le premier symptôme de la sclérodermie et le premier examen de la fonction rénale : 11 ans et demi en moyenne (de 3 mois à 44 ans).

#### A. LA SCLERODERMIE

##### 1. Les malades ont tous des signes cutanés :

36 sujets ont une sclérodermie à type d'acrosclérose ;

2 sujets ont une sclérodermie à début oedémateux, puis scléreux, respectant les extrémités : l'une débutant sur le tronc, qui va guérir sous corticothérapie (n° 16) en 2 ans ; l'autre débutant sur les membres ; le malade meurt d'une leucémie (n° 10) en 1 an.

##### 2. Syndrome de Raynaud :

32 malades sur 38, soit 84 %

4 malades ont un acro-syndrôme, sans phénomène de Raynaud, à type de cyanose isolée.

##### 3. Atteinte viscérale

- atteinte pulmonaire caractéristique de la sclérodermie : 18 malades, soit 47 % ;
- atteinte oesophagienne : 24 malades, soit 63 % ;
- atteinte cardiaque : péricardite ou microvoltage vrai, isolé : 9 malades, soit 23 %.

## B. ATTEINTE RENALE

Nous l'avons vu dans les données de la littérature, les symptômes de l'atteinte rénale dans la sclérodermie sont :

- la protéinurie
- l'hypertension artérielle
- l'azotémie élevée

### 1. La protéinurie

4 malades étaient protéinuriques (n° 6, 24, 25, 28) (de 0,18 g/litre à 3,37 g/litre), soit 10 %.

### 2. L'hypertension artérielle

(tension artérielle supérieure à 150/90 millimètres de mercure)

12 malades étaient hypertendus : soit 31 %.

3. L'azotémie supérieure à 0,60 g/litre, a été retrouvée 1 fois chez un malade hypertendu et protéinurique qui meurt 4 ans après le début de sa maladie (n° 6).

En outre, nous avons retenu, comme signe de la néphropathie sclérodermique : une créatinirémie élevée

- une anomalie de l'immunoélectrophorèse urinaire,
- une diminution des clairances rénales.

4. La créatininémie, supérieure à 12 mg/litre était augmentée (22,5 mg/litre) chez le malade n° 6, insuffisant rénal, hypertendu et protéinurique.

5. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse urinaires ont été pratiquées chez 32 malades, à une ou plusieurs reprises.

Chez 20 malades, les résultats sont normaux.

Chez 2 malades, on a découvert une protéinurie de Bence Jones, dont le malade n° 10, qui meurt d'une leucémie 1 an après le début de sa sclérodermie.

## 9. Mesure du flux plasmatique rénal par la clairance du PAH

37 sujets ont été soumis à cet examen, à une ou plusieurs reprises. Après correction pour l'âge et pour la surface corporelle, nous avons comparé les chiffres obtenus chez les sclérodermiques aux chiffres obtenus chez les témoins.

### 1er groupe :

21 sujets ont des valeurs de clairance au PAH supérieures à  
 380 ml/mn pour les uns (service du Pr FRANCOIS)  
 422 ml/mn pour les autres (service du Pr TRAEGER)

### 2ème groupe :

16 sujets ont eu, dès le premier examen, des valeurs de clairance au PAH comprises entre :

380 et 125 ml/mn (service du Pr FRANCOIS)  
 422 et 140 ml/mn (service du Pr TRAEGER)

Enfin, aucun sujet ne présente de valeurs inférieures à 125 ml/mn ou 140 ml/mn.

Plus tard, 4 sujets du premier groupe auront des valeurs diminuées, avec des délais allant de 6 mois à 4 ans.

## 10. Fraction filtrée

Dans notre série, il existe 10 malades qui, à un premier examen, ont une fraction filtrée supérieure à 0,22.

## 11. Résultat des biopsies rénales

4 sujets ont fait l'objet d'une PBR (Ponction Biopsie rénale).

Le malade n° 8 : est hypertendu, voit ses clairances diminuer progressivement pendant la durée de l'étude (octobre 1974 à septembre 1978). Lors d'un bilan en novembre 1977, on décèle un trouble de la filtration glomérulaire ("Minimal change" glomérulaire).

Son examen histologique rénal montre :

- des lésions des artérioles et des artères interlobulaires, de type dépôt sous-endothélial avec diminution du calibre de leur lumière. Ces dépôts sont PAS positifs.
- Il n'a pas été vu de thrombose.
- des lésions glomérulaires (épaississement localisé de certaines basales capillaires, PAS positif). Elles sont interprétées comme pouvant être secondaires à une ischémie relative.

Ces lésions sont donc bien caractéristiques de la sclérodémie.

L'immunofluorescence montre des dépôts vasculaires importants d'Ig M et de complément C<sub>3</sub>.

Le malade n° 23 : présente une hypertension labile,

découverte une fois à 240/120 avec épistaxis. Sa fonction rénale est diminuée de moitié.

Les lésions vasculaires sont semblables à celles du malade précédent.

Il est vu une petite thrombose d'une artère juxtaglomérulaire.

L'immunofluorescence montre un dépôt vasculaire important de C<sub>3</sub> et des dépôts moins importants d'Ig M sur quelques anses glomérulaires et dans le mésangium.

Le malade n° 13 : n'est pas hypertendu.

Sa valeur fonctionnelle rénale décroît progressivement en 3 ans mais reste à la limite inférieure de la normale. Cette diminution a fait pratiquer une PBR qui a malheureusement été trop exigüe : il est vu une artère à paroi épaisse, fibrosée, et 5 glomérules normaux.

L'immunofluorescence n'a pas été possible.

Le malade n° 4 : est hypertendu depuis longtemps, mais on ne connaît pas avec précision la date de début de sa maladie hypertensive. Aux premiers bilans rénaux, les clairances étaient normales. Elles ont diminué 4 ans après le premier bilan. Les lésions vasculaires sont un peu différentes dans ce cas : elles atteignent les artérioles de moyen et petit calibre. Elles comportent, outre d'importants dépôts sous-endothéliaux, hyalins ou fibrinoïdes, une hyperthrophie de la média. Il n'a pas été vu de thrombose. Les limitantes élastiques sont épaissies, feuilletées. Les glomérules présentent un épaississement diffus de la capsule de Bowman, plus ou moins feuilleté, sans hypercellularité endocapillaire. Les basales paraissent épaissies par des dépôts hyalins. Il existe des plages de lésions tubulaires, focales, avec vitrées épaissies, associées à une fibrose interstitielle par place franchement inflammatoire.

Ces différences d'avec les biopsies précédentes :

- siège vasculaire un peu différent
- atteinte de la média
- atteinte de la limitante élastique
- atteinte glomérulaire importante

semblent concorder avec les points de distinction que CANNON (12) souligne entre hypertension non sclérodermique et sclérodermie.

A l'immunofluorescence, il n'y a pas d'Ig M sur les vaisseaux, mais surtout C<sub>3</sub> et, à un degré moindre, C<sub>19</sub> et C<sub>4</sub>. Il existe des dépôts tubulaires : Ig A et Ig M.

Il semble donc que l'atteinte rénale de ce malade soit plus d'origine hypertensive que sclérodermique, hypertension donc essentielle.



## IV-Discussion

De cette série de 38 malades atteints de sclérodermie systémique, à qui on a pratiqué des examens rénaux comprenant le calcul des clairances, nous retenons :

I. 7 malades dont les explorations fonctionnelles sont demeurées normales pendant la durée de l'étude (malades n° 2, 5, 11, 12, 16, 26 et 29). La malade n° 2 s'est suicidée en novembre 1978.

3 autres malades ont une clairance à l'urée comprise entre 50 et 25 ml/mn. Ce résultat n'a pas été vérifié. Les valeurs des autres clairances (créatinine, PAH et iothalamate ou inuline) sont normales. Ces malades ne sont ni hypertendus, ni protéinuriques. (malades n° 1, 9 et 15).

Nous estimons qu'à lui seul cet examen n'a pas une valeur suffisante pour démontrer l'altération de la fonction rénale ; à notre avis, ces 3 malades ont donc une fonction rénale normale.

Il y a donc 10 malades sur 38, soit 26 %, chez qui les explorations rénales n'ont pas décelé d'anomalie. Le délai moyen entre le premier signe de sclérodermie et le premier bilan rénal est de 9 ans et demi (de 1 mois à 44 ans).

II. 14 malades présentent 1 ou plusieurs signes de néphropathie sclérodermique, tels l'hypertension artérielle, la protéinurie, l'augmentation de l'azotémie et de la créatininémie

Parmi ces malades :

- 2 protéinuriques sans hypertension
- 12 hypertendus, dont 2 avec protéinurie.

A. Les 4 malades protéinuriques l'étaient dès le premier bilan rénal.

Le délai moyen entre le premier signe de la sclérodermie et ce bilan est de 29 ans et demi (2 ans à 41 ans).

a) clairances

Les n° 6 et 24 associaient protéinurie, hypertension artérielle et diminution globale de toutes les clairances. Le n° 6 avait par ailleurs une azotémie et une créatininémie élevées. Il est mort 4 ans après le début de la sclérodermie.

Le n° 25 associait une protéinurie et une diminution isolée de la clairance au PAH.

Le n° 28 associait une protéinurie et une diminution des clairances à l'urée et à la créatinine. Les clairances au PAH et à l'iothalamate n'ont pas été pratiquées.

b) immunoélectrophorèse

L'immunoélectrophorèse a été effectuée sur 3 de ces 4 malades et a permis de déceler :

- 1 fois un trouble de la filtration glomérulaire
- 1 fois un trouble de la réabsorption tubulaire,
- 1 fois un trouble peu sélectif.

B. Les 12 malades hypertendus

1. Délai d'apparition de l'hypertension artérielle

- cas n° 4 : l'hypertension est ancienne (170/80) ; on ne connaît pas la date de début ;
- les 11 autres cas : il s'écoule en moyenne 13 ans et demi entre le premier signe connu de sclérodermie et l'apparition de l'hypertension artérielle (de 6 mois à 37 ans).

## 2. Altération des clairances dans l'hypertension artérielle

11 malades ont subi cet examen : ils avaient tous une diminution des clairances rénales.

### a) chronologie

#### cas n° 4 : l'hypertension est ancienne

Les clairances rénales sont normales dès les premiers bilans de la sclérodermie, en juillet 1971. Elles diminuent 4 ans après. Ce malade a eu une PBR alors que les clairances étaient encore normales. Les lésions vasculaires rénales mises en évidence par cette PBR présentaient quelques nuances suggérant l'origine hypertensive de ces lésions.

En somme :

- l'hypertension artérielle de ce sujet serait essentielle et non sclérodermique ;
- les altérations rénales histologiques et fonctionnelles seraient au moins en partie dues à l'hypertension et non uniquement à la sclérodermie.

cas n° 6 : cet hypertendu, insuffisant rénal avec protéinurie et azotémie, n'a été soumis à l'épreuve des clairances rénales que 6 mois après la mise en évidence de l'hypertension artérielle.

En ce qui concerne les 9 autres hypertendus qui ont été soumis à l'épreuve des clairances :

7 fois la découverte de l'hypertension artérielle et de la diminution des clairances rénales a été simultanée :

6 fois dès le premier bilan rénal

1 fois, 3 ans après le premier bilan rénal, qui était normal.

2 fois, l'hypertension artérielle est apparue secondairement (1 an et 1 an) à la diminution des clairances rénales : ce qui est un argument en faveur de l'origine rénale sclérodermique de l'hypertension artérielle.

b) Diminution des clairances dans ces 11 cas d'hypertension

10 cas : diminution de la clairance du PAH ;

dans 2 cas, cette diminution est isolée ;

dans 8 cas, toutes les clairances sont diminuées.

1 cas : il n'y a pas de diminution de la clairance du PAH, mais une diminution des clairances à l'urée et à la créatinine endogène.

Le 12<sup>e</sup> malade hypertendu, n° 10, a eu un premier bilan un an après le début de sa sclérodermie (sclérodermie oedémateuse puis scléreuse des membres). Ce bilan était normal : pas d'hypertension ; clairances normales.

6 mois après ce bilan, le malade est réhospitalisé pour, d'une part, une hypertension très élevée (190/10) mal supportée (signes céphaliques), d'autre part un syndrome hémorragique qui fait découvrir une leucémie.

Il n'est pas encore question de pratiquer des clairances rénales chez ce malade qui meurt en 15 jours dans un tableau septicémique. Cette hypertension artérielle brutale et mal supportée, survenant chez un sclérodermique, suggère cliniquement son origine rénale sclérodermique.

3. Résultats de l'immunoélectrophorèse urinaire

Parmi les 8 cas d'hypertension non protéinuriques, cet examen, pratiqué 5 fois, a permis de déceler 3 fois un trouble de la filtration glomérulaire ("minimal change").

Donc, dans ce groupe de 14 malades sclérodermiques retenus selon les critères habituels de la néphropathie sclérodermique (hypertension artérielle, protéinurie, azotémie élevée) : on peut éliminer le cas n° 4 dont l'hypertension paraît essentielle et l'atteinte rénale secondaire à cette hypertension.

Par contre, chez le sujet n° 10, l'apparition brutale d'une tension artérielle très élevée (190/100) et mal supportée est cliniquement en faveur d'une néphropathie sclérodermique. Malgré l'absence d'ex-

ploration fonctionnelle rénale à ce moment-là, nous pensons qu'il s'agissait probablement d'une complication rénale de sa sclérodermie.

Enfin, 2 malades de ce groupe d'hypertendus avec signes d'atteinte rénale fonctionnelle ont été soumis à un examen histologique rénal dont le résultat est tout à fait en faveur de l'atteinte sclérodermique rénale.

III. Il reste 14 malades qui n'ont ni protéinurie physiologiquement décelable, ni hypertension, ni azotémie, mais chez qui la technique des clairances rénales, la pratique de l'immunoélectrophorèse urinaire, et dans 1 cas la PBR, ont fait découvrir une anomalie rénale muette cliniquement.

a) anomalies des clairances, isolées (sans hypertension ni protéinurie)

12 cas

Délai moyen entre cette anomalie et le premier symptôme de la sclérodermie : 12 ans et demi.

Nous avons :

- 6 cas de diminution globale de toutes les clairances :
  - 5 fois dès le premier examen
  - 1 fois 1 an après le premier bilan qui était normal.
- 3 cas où seule existe une diminution de la clairance au PAH : mais parmi eux, 1 cas où la clairance à l'iothalamate marqué à l'iode 125 n'a pas été faite.
- 1 cas avec diminution des clairances à l'iothalamate et à l'urée associée à des clairances au PAH et à la créatinine normales. Dans ce cas, l'immunoélectrophorèse a découvert un "minimal change" glomérulaire.
- 1 cas où la diminution de la clairance à l'urée, isolée, s'associait à un "minimal change" glomérulaire.

- 1 cas où l'on a mis en évidence seulement une diminution de la clairance à la créatinine. Le malade n'a eu qu'un seul bilan. Le reste des examens était normal.

b) anomalies de l'immunoélectrophorèse urinaire

Cet examen a été pratiqué chez 35 sujets :

10 fois, il a décelé un trouble de la filtration rénale :

- 6 fois cette anomalie était associée à une diminution des clairances rénales, à une hypertension artérielle et/ou à une protéinurie ;

- 4 fois, il n'y avait ni protéinurie ni hypertension :

3 fois l'anomalie était associée à une diminution des clairances rénales,

1 seule fois, elle était isolée

c) Enfin, chez une malade non hypertendue, dont les clairances ont diminué progressivement en restant dans les limites de la normale, une PBR a été pratiquée, 8 ans après le symptôme initial de la maladie ; cette biopsie, trop exiguë malheureusement pour que l'on puisse bien décrire les lésions, montrait cependant une anomalie vasculaire compatible avec la sclérodermie.

En somme, nous avons distingué trois groupes :

Groupe I : malades sclérodermiques chez qui nos examens d'exploration rénale n'ont découvert aucune anomalie ;

10 malades

A notre avis, le malade n° 4 doit être également dans ce groupe, son atteinte rénale étant surtout d'origine hypertensive : donc 11 malades.

Groupe II : malades sclérodermiques chez qui nous avons retrouvé un ou plusieurs critères d'atteinte rénale d'origine sclérodermique (hypertension artérielle, azotémie élevée, protéinurie) : 13 malades.

Groupe III : malades sclérodermiques chez qui nous avons pu démontrer, surtout grâce à la pratique des clairances rénales, une atteinte rénale vasculaire telle qu'on la voit dans la sclérodermie: 14 malades.

Evolution des malades chez qui on a décelé une atteinte rénale

1. Lorsqu'il y avait une atteinte rénale clinique et/ou fonctionnelle, elle ne s'est pas améliorée lorsque des examens ont pu être pratiqués de façon itérative.

2. Elle s'est aggravée dans 8 cas, et dans ces 8 cas il y a eu 2 décès par insuffisance rénale (n° 6 et n° 21) en 2 et 4 ans après le premier signe de sclérodermie.

3. Nous avons eu connaissance de 5 décès chez les malades suivis de janvier 1973 à décembre 1979 :

2 par insuffisance rénale

1 par leucémie

1 par suicide

1 de cause inconnue (cette malade avait une atteinte rénale).

CONCLUSION :

La conception de la néphropathie sclérodermique a beaucoup évolué depuis son individualisation : l'atteinte rénale au cours de la sclérodermie a été considérée très rare, représentée par une défaillance rénale très grave, mortelle, très souvent associée à une hypertension artérielle sévère.

Puis la pratique de certains examens simples, comme la recherche de la protéinurie, la prise de tension artérielle, a montré qu'il existait des tableaux moins évidents, mais aussi plus nombreux. En même temps, les autopsies systématiques révélèrent un nombre important d'atteintes rénales méconnues. Récemment, on a pu mettre en évidence, par des techniques artériographiques raffinées, ces atteintes rénales infracliniques, du vivant des malades.

Ce travail prouve l'intérêt de la pratique des clairances rénales précises, permettant le bilan de la fonction rénale au cours de la sclérodermie, tout en étant peu traumatisant et relativement rapide.

1 - Nous avons pu montrer à nouveau, la grande fréquence de l'atteinte rénale au cours de la sclérodermie systémique : 71 % des 38 malades de notre série.

Dans cette série, les autres organes sont touchés avec la fréquence suivante :

- oesophage : 63 %
- poumon : 47 %
- coeur : 23 %

2 - Dans ces 71 %, la moitié des sujets avec des symptômes de néphropathie sclérodermique tels : hypertension artérielle, protéinurie, hyperazotémie. L'autre moitié n'avait aucun de ces symptômes : l'atteinte rénale, infraclinique, a été décelée par la pratique des clairances rénales surtout, mais aussi par l'immuno-électrophorèse urinaire

(1 cas) et par la biopsie rénale (1 cas).

Cette conclusion va donc dans le même sens que celle d'URAI en 1958 (78), et celle de MARKS en 1972 (47), et appuie l'hypothèse de DICHOSO (20). Celui-ci pense en effet qu'il existe un 1er groupe de néphropathie sclérodermique se manifestant sur le mode aigu, un 2ème groupe, se manifestant sur le mode chronique, et un 3ème groupe, sans signes cliniques, mais avec d'une part des lésions organiques et d'autre part, une altération de la fonction rénale.

3 - Le schéma de l'altération de la fonction rénale découvert par URAI, associant la diminution de la clairance au PAH au maintien de la filtration glomérulaire, est en partie retrouvé dans notre série: il existe une augmentation de la fraction filtrée supérieure à 0,22 dans 10 cas lors d'un premier examen, la clairance du PAH est dans 3 cas isolée.

Ce schéma peut être en faveur de l'origine vasculaire de l'atteinte rénale lors de la sclérodermie, constatée par les examens histologiques et artériographiques.

4 - Nous avons pratiqué une immuno-électrophorèse dans 35 cas : cet examen a permis de découvrir une anomalie de la filtration glomérulaire ("minimal change") 9 fois :

- 8 fois, elle est associée à une diminution des clairances rénales et éventuellement à des symptômes cliniques.
- 1 fois, elle est isolée.

il apparaît donc que cet examen peut être utile pour confirmer l'atteinte rénale, mais qu'il est moins précocément anormal comme celui des clairances rénales.

5 - Enfin, notre étude confirme le mauvais pronostic de l'atteinte rénale lors de la sclérodermie : sur 5 décès enregistrés pendant la durée de l'étude, 2 ont été causés par la néphropathie.

## **Conclusions**



1°/- La recherche systématique de l'atteinte rénale a été effectuée chez 38 malades atteints de sclérodermie systémique, hospitalisés dans le service de Sermatologie de l'Hôpital de l'Antiquaille (Pr. G. MOULIN) par l'étude de la protéinurie, de l'azotémie, de la créatininémie, de l'hématurie microscopique, le l'immuno-électrophorèse urinaire et des clairances de l'urée, de la créatinine endogène, de l'acide para-amino-hippurique et de l'inuline ou de l'iothalamate marqué dans le service de néphrologie du Pr. B. FRANCOIS.

2°/- Onze malades seulement sur 38 n'ont aucune atteinte rénale décelable par ces explorations. Un groupe de 13 malades présentent un ou plusieurs signes d'atteinte rénale (hypertension, hyperazotémie, protéinurie), avec une diminution des clairances rénales. Un groupe de 14 malades (sans hypertension ni hyperazotémie, ni protéinurie) présentent une diminution isolée des clairances rénales.

3°/- Cette étude met en évidence la fréquence de l'atteinte rénale (71 %), supérieure à celles de l'atteinte oesophagienne (63 %), de l'atteinte pulmonaire (47 %) et de l'atteinte cardiaque (23 %). Sur 5 décès enregistrés en 6 ans dans la période d'observation de ces 38 malades, deux ont été provoqués par la néphropathie sclérodermique.

4°/- L'augmentation de la fraction filtrée (supérieure à 0,22 dans 10 cas) est en faveur de l'origine vasculaire de l'atteinte rénale dans la sclérodermie systémique. La ponction biopsie rénale pratiquée dans 4 cas a mis en évidence constamment des altérations vasculaires.

5°/- L'immuno-électrophorèse des urines pratiquée dans 31 cas ne met en évidence un "minimal change" glomérulaire que dans 9 cas ; 8 fois il est associé à une diminution des clairances. Cet examen apparaît donc plus tardivement perturbé que les clairances rénales.

6°/- Le signe le plus précoce de l'atteinte rénale dans la sclérodermie est la diminution du flux plasmatique rénal mesuré par la clairance de l'acide para-amino-hippurique alors que la filtration glomérulaire mesurée par la clairance à l'inuline ou à l'iothalamate reste normale.

Vu, le Doyen de l'UER  
Grange-Blanche

Pr. P. ZECH

Le Président de la Thèse  
Pr. G. MOULIN

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 18 Janvier 1980

Le Président de l'Université Claude Bernard  
Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales.

D. GERMAIN.

## **Bibliographie**



1. AUSPITZ H.

Ein Beitrag zur lehre von Haut-Sklerem der Erwachsenen.  
Wien. Med. Wechr., 13, 739-788, 1863.

2. BARKER D.J., FARR M.J.

Resolution of cutaneous manifestations of systemic sclerosis  
after hemodialysis.  
Brit. Med. J., 1, 501, 1976.

3. BARTELS E.D., CHRISTENSEN L.K., OHLSEN A.S.

Renal affection complicating scleroderma.  
Acta. Path. Microbiol. Scandinav., suppl. 105, 174, 1955.

4. BENNETT R., BLUESTONE R., HOLT P.J.L., BYWATERS E.G.L.

Survival in scleroderma.  
Ann. Rheum. Dis., 30, 581-588, 1971.

5. BIANCHI F.A., BISTUE A.R., WENDT W.B., PURO H.E., KEECH M.K.

Analysis of twenty-seven cases of progressive systemic sclerosis  
(including two with combined systemic lupus erythematosus) and  
a review of the litterature.  
J. Chron. Dis., 19, 953-977, 1966.

6. BIEGELMAN P.M., GOLDNER F., BAYLES T.B.

Progressive systemic sclerosis (scleroderma).  
New Engl. J. Med., 249, 45, 1953.

7. BOURNE F.M., HOWELL D.A., ROOT H.S.

Renal and cerebral scleroderma.  
Canad. Med. Assoc. J., 82, 881, 1960.

8. BÜLHER F.R., LARAH J.M., BAER L., VAUGHAN E.D., BRUNNER H.R.

Propanolol inhibition of renin secretion. A specific approach  
to diagnosis and treatment of renin - dependant hypertensive  
diseases.  
New. Engl. J. Med., 287, 1209-1214, 1972.

9. BURKHOLDER P.M.

Malignant nephrosclerosis. An immuno cristopathologic study on  
localized globulin and fixation of guinea-pig complement in  
human kidneys.  
Arch. Path., 80, 583-589, 1965.

10. CALVERT R.J., OWEN T.K.  
True scleroderma kidney.  
Lancet, 2, 19, 1956.
11. CANNON P.J., CASE D.B., HASSAR M. and al.  
Hypertension and renal failure in scleroderma.  
Submitted to fifth International Congress of Nephrology,  
octobre 1972, p. 72.
12. CANNON P.J., HASSAR M., CASE D.B., CASARELLA W.J., SOMMERS S.C.,  
LEROY E.C.  
The relationship of hypertension and renal failure in sclero-  
derma to structural and fonctionnel abnormalities of the renal  
cortical circulation.  
Medicine USA, 53, n° 1, 1-46, 1974.
13. CHEIGH J.S., and al.  
Scleroderma kidney disease : a therapeutic approach with  
nephrectomy and hemodialysis.  
J. Dal., 1 (4), 349-56, 1977.
14. CHEVALLIER R.B. and POULINS E.E.  
Scleroderma with death caused by acute renal failure.  
Report of a case.  
Amer. J. Clin. Path., 31, 428, 1959.
15. CURZIO  
Dissertation anatomique et pratique sur une maladie de la peau  
d'une espèce fort rare et fort singulière.  
N° 23, 1752.
16. D'ANGELO W.A., FRIED J.F., MASI A.T., SHULMAN L.E.  
Pathologic observation in systemic sclerosis.  
Am. J. Med., 46, 428, 1969.
17. DAYER J.M., FAURE H., RAIS M., CHATELANAT F.  
Sclérodermie, insuffisance rénale, HTA accélérée et anémie  
hémolytique microangiopathique.  
Schweiz. Med. Wschr. Schweiz., 104, n° 24, 864-867, 1974.
18. DEVULDER B., PLOUVIER B., GOSSELIN B., FRANCOIS M.  
Le rein dans la sclérodermie.  
Concours Médical, 99, 33, 4781-4787, 1977.
19. DEVULDER B., PLOUVIER B., FRANCOIS M., DOUAY B., MAEKPER G.,  
GUSSELIN B.  
Ann. Med. Int. (Paris), 129, 3, 193-196, 1978.
20. DICHOSO  
The kidney in progressive systemic sclerosis.  
Perspect. Nephrol. Hypert., 3, 57, 74, 1976.

21. DON LAPENAS M.D., GERALD P., RODNAN M.D., TITO CAVALLO M.D.  
Am. J. Path., 91 (2), 243-258, 1978.
22. EKELUND L., LINDHOLM T.  
Angiography in collagenous diseases of the kidney.  
Acta. Radiologica Diagnosis, 15, 413, 1974.
23. FALCK I., ZABEL R.  
Die Beziehungen klinisch unterschiedlicher bilder der  
sklerodermie zur inneren medizin.  
Derm. Wschr., 152, 593, 1966.
24. FARMER R.G., GIFFORD R.W., HINES E.A. Jr  
Prognostic and significance of Raynaud's phenomenon and  
other clinical.  
Characteristics of systemic scleroderma : a study of 271 cases.  
Circulation, 21, 1088, 1960.
25. FENNEL R.M. Jr, REDDY C.R., WASQUEZ J.J.  
Progressive systemic sclerosis and malignant hypertension.  
Immunohistochemical study of renal lesions.  
Arch. Path., 72, 209, 1961.
26. FISCHER E.R., RODNAN G.P.  
Pathologic observations concerning the kidney in progressive  
systemic sclerosis.  
Arch. Path., 65, 29, 1958.
27. FRED H.L., RAMBO D.M.  
Acute renal failure due to scleroderma kidney disease.  
Arch. Int. Med., 100, 813, 1957.
28. GERBER M.A.  
Immuno-histochemical findings in the renal vascular lesion of  
progressive systemic sclerosis.  
Hum. Path. USA, 6, n° 3, 343-347, 1975.
29. GOETZ  
The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized  
scleroderma) with special references to changes in visceral.  
Clin. Proc. (Cape Town), 4, 337-392, 1945.
30. GYORKEY F., SINKOVICS J.G., MIN K.W., GYORKEY P.  
A morphologic study on the occurrence and distribution of  
structures resembling viral nucleocapsids in collagen disease.  
Amer. J. Med., 53, 148, 1972.
31. HAMBURGER  
Localisations rénales de la sclérodermie. Nephro II : collection  
médioco-chirurgicale, chap. 4, p. 1171, Flammarion, mise à jour  
1966.

32. HANNIGAN C.A., HANNIGAN M.H. and SCOTT E.L.  
Scleroderma of the kidney.  
Amer. J. Med., 20, 796, 1956.
33. HEPTINSTALL R.M.  
Pathology of the kidney.  
First edition. Boston. Little Brown and Co, 1966, p. 554.
34. HUBERMAN E.D. et SZYLMAN P.  
Manifestations rénales dans la sclérodermie.  
Rev. Méd. Suisse Rom., 83, 605, 1963.
35. JANIN G.  
L'atteinte rénale dans la sclérodermie.  
Manifestations rénales et pulmonaires des maladies de système.  
Bull. Soc. Méd. Hauteville, 43, 37, 129, 1976.
36. JENSEN E.H., LUND J.  
Acute nephropathy as cause of death in scleroderma. A ten years  
review from Denmark.  
Dan. Med. Bull., 18, 79-89, 1971.
37. KARLEN J.R., COOK W.A.  
Renal scleroderma and pregnancy.  
Obstetr. and Gynecol., 44, 349, 1974.
38. KEANE W.F., DANIELSON B., RAIJ L.  
Successful renal transplantation in progressive systemic  
sclerosis.  
Ann. Int. Med., 85, 199, 1976.
39. KHOO E.C. and STUMP T.A.  
Renal involvement in scleroderma.  
Ann. Int. Med., 52, 717, 1960.
40. LEINWAND I., DURYEE A.W., RICHTER M.N.  
Scleroderma (based on a study of over 150 cases)  
Ann. Int. Med., 41, 1003, 1954.
41. LESTER P.D., KOEHLER P.R.  
The renal arteriographic changes in scleroderma.  
Radiology, 99, 517, 1971.
42. LEVINE R.J. and BOSHELL B.R.  
Renal involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma).  
Ann. Int. Med., 52, 517, 1960.

43. LONGY M.

Rein et sclérodermie généralisée. A propos de 5 observations.  
Thèse médecine. Bordeaux, n° 312. 1976.

44. LUNSETH J.H., BAKER L.A., and SHIFRING A.

Chronic scleroderma with acute exacerbation during cortico-  
trophin treatment.  
Arch. Int. Med., 88, 783, 1951.

45. MAC COY R.C. and al.

The kidney in PSS. Immunohistochemical and antibody elution  
studies.  
Lab. Invest. 35, 2, 124, 1976.

46. MAC GIVEN, de BOER D., BARNETT A.J.

Renal immune deposits in scleroderma.  
Pathology, 3, 145, 1971.

47. MARKS J. and HOLTI G.

La fonction rénale chez les malades atteints de sclérose  
systémique.  
Ann. Derm. Syph., 99, 281, 1972.

48. MASUGI M., Yä SHU

Die diffuse sklerodermie und ihre gefässverandung.  
Virchow Path. (Path. Anat.) 302, 39, 1938.

49. MEANEY T.F., DODSON A.E., POUTASSE E.F. and Mc CORMACK L.J.

Observations concerning renal circulation. Angiography of  
kidneys removed from hypertensive or normotensive patients.  
Cleveland Clin. Quart. 25, 21, 1958.

50. MEDSGER T.A., MASI A.T., RODMAN G.C.

Survival with systemic sclerosis. A life table analysis of  
clinical and demographic factors in 309 patients.  
Ann. Int. Med., 75, 369, 1971.

51. MEDSGER T.A., MASI A.T.

Survival with scleroderma. A life table analysis of clinical  
and demographic factors in 358 males us veterans patients.  
J. Chron. Dis, 26, 647, 1973.

52. MERINO G.E. et al.

Renal transplatation for progressive sclerosis systemic  
with renal failure.  
Case report an review of previous experience.  
Am. J. Surg., 133, 6, 745, 1977.

53. MOORE H.C. and SHEEHAN H.L.  
The kidney of scleroderma.  
Lancet, 1, 68, 1952.
54. NORTON W.L., NARDO J.M.  
Vascular disease in progressive systemic sclerosis (scleroderma).  
Ann. Int. Med., 73, 317, 1970.
55. NORTON W.L.  
Comparaison of the microangiopathy of systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, scleroderma and diabetes mellitus.  
Lab. Invest., 22, 301, 1978.
56. OLIVER J.A. and CANNON P.J.  
The kidney in scleroderma.  
Nephro., 18, 3, 141, 1977.
57. OSLER W.  
The principles and practice of medicine.  
D. Appleton and Co. New-York, 1892, p. 993.
58. PARDO V., FISHER E.R., PEREZ-STABLE E., RODNAN G.P.  
Ultrastructural studies in hypertension II. Renal vascular changes in progressive systemic sclerosis.  
Lab. Invest., 15, 1434, 1966.
59. PELLET  
Physiologie rénale.  
SIMEP Ed. Lyon, 1975.
60. PFISTER R. and NAEGELE E.  
Extracutane manifestationen der progressiven sklerodermie.  
Ergebn Inn. Med. Kinderheilk, 7, 244, 1956.
61. PIPER W.A. and HELWIG E.B.  
Progressive systemic sclerosis.  
Visceral manifestations in generalized scleroderma.  
Arch. Derm., 72, 535, 1955.
62. RICHARDSON J.A.  
Hemodialysis and kidney transplantation for renal failure from scleroderma.  
Arch. Rhe. 16, 265, 1973.
63. RODNAN G.P., SCHREINER G.E. and BLACK R.L.  
Renal involvement in progressive systemic sclerosis.  
Am. J. Med., 23, 445, 1957.

64. RODNAN G.P., SHAPIRO A.P. and KRIFCHER E.  
The occurrence of malignant hypertension and renal insufficiency  
in progressive systemic sclerosis.  
Ann. Int. Med., 60, 737, 1964.
65. RODNAN G.P.  
The natural history of PSS.  
Bull. Rheum. Dis., 13, 301, 1963.
66. SABANDO SUAREZ P., ZEA MENDOZA A., MONTALBAN Sanz. C., GONZALES  
PALACCIO F., DYWINA COLENZER Y.C.  
Estudio de la histologica renal en enfermos con sclerodermia  
mormotensos y funcion renal normal.  
Rev. Clin. Esp., 136, 207, 1975.
67. SACKNER M.A.  
Scleroderma.  
1 volume. New-York, 1966. GRUNE and STRATTON Ed.
68. SALYER W.R., SALYER D.C., HEPTINSTALL R.M.  
Scleroderma and microangiopathic hemolytic anemia.  
Ann. Int. Med., 78, 895, 1973.
69. SAPORTA L.  
Les sclerodermies.  
Cah. Coll. Med. Hôp. Paris, 8, 1027, 1967.
70. SAPORTA L., GUIRAUDON C., MASSIAS P., CAYLA J., DELBARRE F. and  
COSTE F.  
L'atteinte rénale dans la sclerodermie. A propos de 3 observations.  
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 118, 1361, 1967.
71. SCOTT D.G. and ROWELL N.R.  
Immunohistochemical studies of the kidney in systemic lupus  
erythematosus and systemic sclerosis using antisera to IgG, C3,  
fibrin and human renal glomeruli.  
Ann. Rheum. Dis., 33, 473, 1974.
72. SLATE W.G., GRAHAM R.  
Scleroderma and pregnancy.  
Ann. J. Obst. Gynec., 101, 335, 1968.
73. SOKOLOW L.  
Some aspects of the pathology of collagen diseases.  
Bull. N.Y. Acad. Med., 32, 760, 1956.

74. STONE R.A., FISHER C.G., HAWKINS H.K., ROBINSON R.E.  
Juxtaglomerular hyperplasia and hyper reninemia in progressive systemic sclerosis complicated by acute renal failure.  
Am. J. Med., USA, 56, 1, 119, 1974.
75. TALBOTT J.H., GALL E., CONSOLAZIO W.V. and COOMBS F.  
Dermatomyositis with scleroderma, calcinosis and renal endarteritis associated with focal cortical necrosis.  
Arch. Int. Med., 63, 476, 1939.
76. TUFFANELLI D.L., WINKELMAN R.K.  
Systemic scleroderma. 727 cases.  
Arch. Derm., 84, 359, 1961.
77. URAI L., MUNKACSI I. and SZINAY G.  
New data on the pathology of "true scleroderma kidney".  
Brit. Med. J., 1, 713, 1961.
78. URAI L., NAGY Z., SZINAY G. and WILTNER W. (University of Budapest)  
Renal function in scleroderma.  
Brit. Med. J., 2, 1264, 1958.
79. VIDT D.G., ROBERTSON A.L. Jr, DEODHAR S.D.  
Renal changes in progressive systemic sclerosis.  
Report of five cases.  
Cleve. Clin. G., 38, 141, 1971.
80. WASNER C., COOKE C.R., FRIES J.F.  
Successful medical treatment of scleroderma renal crisis.  
New. Engl. J. Med., 299, 873, 1978.
81. WINKELMAN R.K.  
Classification and pathogenesis of scleroderma.  
Mayo Clin. Proc., 46, 83, 1971.
82. WINOGRAD J. and al.  
The spotted nephrogram of renal scleroderma.  
Am. J. Roentgenol., 126, 4, 734, 1976.
83. WOODHALL P.B., MAC COY R.C., GUNNELLS J.C. and SEIGLER H.F.  
Apparent recurrent of progressive systemic sclerosis in a renal allograft.  
J. Am. Med. Assoc., 236, 1032, 1976.







